

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM

INDICAȚIE: *în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapie endocrină ca linie următoare de tratament*

Data depunerii dosarului

21.05.2025

Numărul dosarului

34282

Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou

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: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	100 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă brună de 10 ml care conține 100 mg trastuzumab deruxtecan (3 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 602/27.06.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă brună de 10 ml care conține 100 mg trastuzumab deruxtecan (3 ani)
Concentrație	100 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	6.737,64
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	6.737,64

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Cancer mamar cu HER2 scăzut și cu HER2 ultrascăzut

Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapie endocrină ca linie următoare de tratament.

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 mamar cu HER2 scăzut și cu HER2 ultrascăzut

Pacienții cărora li se administrează tratament cu trastuzumab deruxtecan trebuie să aibă un status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC +1 sau IHC 2+/ISH-, sau cu status de tumoră cu HER2 ultrascăzut, descris ca IHC 0 cu colorație de membrană (IHC >0<1+), evaluat cu un dispozitiv medical pentru 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 mamar

Doza recomandată de Enhertu este de 5,4 mg/kg greutate corporală administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

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 5HT3 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.

Modificări ale dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu Enhertu, conform îndrumărilor furnizate în Tabelele 1 și 2.

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

Tabelul 1: Programul de reducere a dozei

Programul de reducere a dozei	Cancer mamar
Doza inițială recomandată	5,4 mg/kg corp
Prima reducere a dozei	4,4 mg/kg corp
A doua reducere a dozei	3,2 mg/kg corp
Necesitate de reducere suplimentară a dozei	Se va opri tratamentul

Tabelul 2: Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

Reacție adversă	Severitate		Modificarea tratamentului
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită	BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1)		- Se întrerupe administrarea Enhertu până la rezolvarea la Gradul 0, apoi: - dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza. - dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel (vezi Tabelul 1). - se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.
	BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste)		- Se va opri definitiv administrarea Enhertu. - Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.
Neutropenie	Gradul 3 (sub $1,0-0,5 \times 10^9/l$)		Se va întrerupe administrarea Enhertu până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.
	Gradul 4 (sub $0,5 \times 10^9/l$)		- Se va întrerupe administrarea Enhertu până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin. - Se va reduce doza cu un nivel (vezi Tabelul 1).
Neutropenie febrilă	Număr absolut de neutrofile mai mic de $1,0 \times 10^9/l$ și temperatură mai mare de $38,3^{\circ}C$ sau temperatură susținută de $38^{\circ}C$ sau mai mare, timp de peste o oră.		- Se va întrerupe administrarea Enhertu până la rezolvare. - Se va reduce doza cu un nivel (vezi Tabelul 1).
Frație de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută	FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%		Se va continua tratamentul cu Enhertu.
	FEVS cuprinsă între 40% și 45%	Și scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mică de 10%	- Se va continua tratamentul cu Enhertu. - Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.
		Și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%	- Se va întrerupe administrarea Enhertu. - Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. - Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Enhertu. - Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Enhertu la aceeași doză.
	FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%		- Se va întrerupe administrarea Enhertu. - Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. - Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Enhertu.
	Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică		Se va opri definitiv administrarea Enhertu.

Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile terminologice comune pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer, versiunea 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v.5.0)

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.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [CICr] ≥ 60 și < 90 ml/minut) sau moderată (CICr ≥ 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.

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.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente antineoplazice, inhibitori ai HER2 (receptorul factorului de creștere epidermal uman 2).

Enhertu, trastuzumab deruxtecan, este un conjugat anticorp-medicament, care țintește HER2. Anticorpul este o IgG1 anti-HER2 umanizată, atașată la deruxtecan, un inhibitor al topoizomerazei I (DXd), printr-o legătură scindabilă pe bază de tetrapeptide. Conjugatul anticorp-medicament este stabil în plasmă. Funcția porțiunii de anticorp este de a se lega de HER2 exprimată pe suprafața anumitor celule tumorale. După legare, complexul de trastuzumab deruxtecan trece prin internalizare și scindarea intracelulară a legăturii, prin enzimele lizozomice care sunt suprareglate în celulele canceroase. La eliberare, DXd cu membrană permeabilă cauzează deteriorarea ADN-ului

și moartea celulară prin apoptoză. DXd, un derivat al exatecanului, este de aproximativ 10 ori mai puternic decât SN-38, metabolitul activ al irinotecanului.

Studiile *in vitro* indică faptul că porțiunea de anticorp din trastuzumab deruxtecan, care are aceeași secvență de aminoacizi ca trastuzumab, se leagă, de asemenea, la FcγRIIIa și la complementul C1q. Anticorpul mediază citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp (CCDA) în celulele tumorale mamare umane care supraexprimă HER2. În plus, anticorpul inhibă semnalizarea prin intermediul căii fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3-K) în celulele tumorale mamare umane care supraexprimă HER2.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Astrazeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM), pentru indicația terapeutică: „*Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapie endocrină ca linie următoare de tratament*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv *adăugarea unui segment populațional nou*.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu **DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM** este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, la poziția **176**, având adnotarea specifică „^{**10}”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, conform contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului *pacienților cu cancer mamar, nerezecabil sau metastazat*, cu DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

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).

II. Criterii de includere

Pentru indicația prevăzută la pct. I litera a):

- Adulți cu vârstă ≥ 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv** (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)), care au primit anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

Pentru indicația prevăzută la pct. I litera b):

- Adulți cu vârstă ≥ 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut** (status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul bolii avansate (determinări secundare la distanță sau recidivă pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante).

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 asimptomatică - tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant).
- Metastaze cerebrale instabile din punct de vedere clinic (care prezintă simptome neurologice) - la aprecierea medicului curant. Prezența/absența tratamentului local anterior nu este un criteriu de excludere atâta vreme cât metastazele cerebrale sunt stabile neurologic.

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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 Deruxtecanum) și nu Trastuzumab sau Trastuzumab emtanzină.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, este recomandat să fie înregistrate (atât în documentele specifice farmaciei cât și în foaia de observație) numele și numărul lotului medicamentului administrat.

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumab Deruxtecanum. Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon $\geq 0,5$ mg/kg și zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg și zi sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

Neutropenie

În studiile clinice cu Trastuzumabum Deruxtecanum au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și înainte de administrarea fiecărei doze, precum și conform indicațiilor. În funcție de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumab Deruxtecanum.

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asocieră cu terapiile anti-HER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumabum Deruxtecanum și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Deoarece metabolizarea și excreția biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A și gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A și gp P, nu a avut ca rezultat nicio creștere semnificativă clinic (aproximativ 10 - 20%) a expunerilor la Trastuzumabum Deruxtecanum sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de Trastuzumabum Deruxtecanum cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Trastuzumabum Deruxtecanum. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.

Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Trastuzumabum Deruxtecanum poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau amețală în timpul tratamentului cu Trastuzumab Deruxtecanum.

VI. Schema terapeutică

Doza recomandată de Trastuzumabum Deruxtecanum este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

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

Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

1. Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

• BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):

- Se întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:

o dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza;

o dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel.

- Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.

• BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste):

- Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum;

- Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.

2. Neutropenie

• Gradul 3 (sub 1,0 - 0,5 × 10⁹/l) - se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.

• Gradul 4 (sub 0,5 × 10⁹/l):

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin;

- Se va reduce doza cu un nivel.

• **Neutropenie febrilă:** număr absolut de neutrofile mai mic de $1,0 \times 10^9/l$ și temperatură mai mare de $38,3^\circ C$ sau temperatură susținută de $38^\circ C$ sau mai mare, timp de peste o oră:

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare;
- Se va reduce doza cu un nivel.

3. Frație de eiecție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută

• FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20% - se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.

- FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mică de 10%:

- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum;
- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.

- FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum;

- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeași doză.

- FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%:

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

- Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică - se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

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.

IX. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală. (...)

Cancer mamar - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Cancerul de sân este o afecțiune în care celulele anormale ale sânului se dezvoltă necontrolat și formează tumori. Dacă nu este tratat, aceste tumori se pot răspândi în tot corpul și pot deveni fatale.

Celulele canceroase mamare își au originea în canalele galactofore și/sau în lobulii care produc lapte din sân. Forma cea mai timpurie a cancerului (in situ) nu pune viața în pericol și poate fi detectată în stadii incipiente. Celulele canceroase pot invada țesutul mamar din apropiere (invazie), ceea ce duce la formarea tumorilor care provoacă noduli sau îngroșări ale țesutului.

Cazurile de cancer invaziv pot să se răspândească spre ganglionii limfatici din apropiere sau alte organe (metastază). Metastazele pot pune viața în pericol și pot fi fatale.

Cancerul de sân (BC) este o boală moleculară diversă, cu mai multe subgrupuri moleculare bine definite. Din punct de vedere clinic, există trei subgrupuri terapeutice principale:

1. Cancer de sân RH-pozitiv – caracterizat prin prezența receptorilor hormonal (estrogen și/sau progesteron) și expresie normală a proteinei HER2.
2. Cancer de sân HER2-pozitiv – caracterizat prin amplificarea genei HER2 sau supraexprimarea acesteia; aproximativ 45% dintre aceste cazuri sunt și RH-pozitive.
3. Cancer de sân triplu negativ – caracterizat prin niveluri scăzute sau absente de receptori hormonal și lipsa alterării proteinei HER2.

Aproximativ 60-65% din cazurile noi de cancer de sân sunt RH-pozitive și beneficiază de terapie endocrină adjuvantă (ET), care reduce riscul de recurență și, în final, riscul de deces din cauza cancerului. Cu toate acestea, rezistența la ET rămâne o problemă clinică semnificativă.

Complexul kinazei dependente de ciclină 4/6 (CDK4/6) este implicat în sinteza ADN-ului și progresia ciclului celular prin interacțiunea sa cu ciclina D1 și proteina retinoblastomului (pRb). Cancerul de sân RH-pozitiv pare să depindă în mod particular de interacțiunea CDK4/ciclina D1/Rb, care este adesea dereglată în cancerul de sân. Prin urmare, interacțiunea CDK4/6/ciclina D1/Rb constituie o țintă potențială pentru terapii țintite în cancerul de sân RH-pozitiv.

Aproximativ toate cazurile noi de cancer de sân diagnosticate sunt cazuri de cancer de sân în stadiu incipient (eBC), localizate la nivelul țesutului mamar și al ganglionilor limfatici regionali, care pot fi tratate curativ prin rezecție chirurgicală și diverse modalități de tratament.

Dintre toate cazurile de cancer de sân RH-pozitiv și HER2-negativ diagnosticate la femei între 2010 și 2019, 94,8% au fost în stadiu incipient (eBC), dintre care 68,9% au fost localizate exclusiv la nivelul țesutului mamar, iar 25,9% au implicat atât țesutul mamar, cât și ganglionii limfatici regionali.

Aproximativ 80-85% dintre pacienții cu cancer canceros au tumori clasificate ca HER2 negative, conform scorului recomandat de ghidul ASCO/CAP pentru testarea HER2 în cancerul de sân. În cadrul a ceea ce sunt considerate în mod tradițional cancer de sân HER2-negativ, există un spectru de expresie HER2 în tumori, de la IHC 2+/ISH- și IHC 1+ până la tumori care au o expresie HER2 IHC 1+ mai mică decât HER2 sau nicio expresie HER2 și sunt determinate ca fiind IHC 0 conform scorului recomandat de ghidurile ASCO/CAP. Tumorile care au HER2 IHC mai mic de 1+, dar colorare HER2 detectabilă, adică o colorare parțială slabă a membranei în 10% sau mai puțin din celulele canceroase sunt denumite tumori HER2-ultrascăzut.

Pe baza literaturii privind cancerul de sân primar sau metastatic cu receptori hormonal pozitivi și HER2-negativ, aproximativ 60-65% dintre cazuri sunt HER2-scăzut, iar aproximativ 20-25% sunt HER2-ultrascăzut.

Epidemiologie

Cancerul de sân (BC) este cel mai frecvent diagnosticat tip de cancer în rândul femeilor la nivel mondial. În anul 2020, s-au estimat aproximativ 2,3 milioane de cazuri noi de cancer de sân și 685.000 de decese atribuite

acestei boli, la nivel global. Incidența cancerului de sân variază între indivizii din diferite grupuri etnice și în diverse locații geografice din lume.

În Europa, peste 531.000 de pacienți au fost diagnosticați cu cancer de sân (BC), iar peste 141.000 de pacienți au murit din cauza acestei boli în anul 2021. Cancerul de sân avansat, care include atât formele local avansate (inoperabile), cât și cele metastatice, rămâne incurabil. Rata de supraviețuire la 5 ani pentru cancerul de sân metastatic este cunoscută ca fiind de 38%. Cancerul de sân la bărbați este rar, având o frecvență raportată de aproximativ 1% din totalul cazurilor de cancer de sân.

Management și tratament

La momentul inițierii studiului pivot D9670C00001 (DESTINY-Breast06 [Studiul DB 06 denumit în continuare]), pacientele cu tumori cu receptori hormonal pozitivi, HER2-scăzut (IHC 1+ și IHC 2+/ISH-) sau HER2 ultrascăzut (IHC 0 cu colorare membranară, descris ca IHC > 0 < 1+ în studiul DB-06) au urmat aceeași paradigmă de tratament ca și pentru cancerul de sân cu receptori hormonal pozitivi, HER2 negativ, care include mai multe linii de terapie endocrină cu sau fără terapie țintită (de exemplu, inhibitori CDK 4/6) urmată de chimioterapie cu agent unic.

Terapia endocrină, care include inhibitori de aromatază, modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (ER) și regulatori selectivi ai degradării receptorilor de estrogen, precum și terapiile țintite, cum ar fi inhibitorii CDK 4/6, inhibitorii PI3-K și inhibitorii mTOR, s-au dovedit a îmbunătăți rezultatele la pacienții cu cancer de sân metastatic hormonoreceptor-pozitiv, HER2-negativ și sunt considerate standardul de îngrijire (SoC) pentru majoritatea pacienților în stadiul metastatic.

Secvența optimă de tratament pentru pacienții cu cancer de sân metastatic hormonoreceptor-pozitiv (HR+), HER2-negativ este considerată a fi utilizarea terapiei endocrine de primă linie în combinație cu inhibitori CDK 4/6, urmată de terapie endocrină ulterioară asociată cu terapii țintite (de exemplu, inhibitori mTOR sau PI3-K [pentru tumori cu mutație PIK3CA]). La pacienții la care boala a progresat după multiple linii de terapie endocrină, cu sau fără terapii țintite, sau care au avut o supraviețuire fără progresie (PFS) medie scurtă în urma terapiei endocrine de primă linie, chimioterapia este considerată o opțiune adecvată.

Atunci când se recomandă chimioterapia, alegerea între terapia cu un singur agent și terapia combinată se face în funcție de mai mulți factori, pentru a individualiza tratamentul. În general, terapia secvențială cu un singur agent este preferată în detrimentul terapiei combinate. Combinațiile chimioterapice pot fi utilizate la anumiți pacienți cu boală în progresie rapidă și criză viscerală. Opțiunile de terapie cu un singur agent includ taxanii, antimetaboliții (de exemplu, capecitabina) și antraciclinele. Datorită disponibilității unui număr mare de agenți și lipsei unei superiorități clare a unuia față de ceilalți, nu există o secvență ideală de tratamente care să poată fi aplicată tuturor pacienților.

La pacienții cu cancer de sân hormonoreceptor-pozitiv (HR+), HER2-negativ, care au primit între 0 și 1 linie anterioară de chimioterapie pentru boala metastatică, chimioterapia cu un singur agent a dus la o supraviețuire fără

progresie (PFS) mediană de aproximativ 6 până la 7 luni și o supraviețuire globală (OS) mediană de aproximativ 20 până la 25 de luni.

Conjugatul anticorp-medicament, sacituzumab govitecan (Trodely), a fost aprobat recent, pe baza studiului TROPiCS-02, pentru pacienții cu cancer de sân local avansat nerezecabil sau metastatic, hormonoreceptor-pozitiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ și IHC 2+/ISH-), care au primit terapie endocrină și cel puțin alte 2 terapii sistemice în context metastatic. Aprobarea s-a bazat pe îmbunătățirea supraviețuirii fără progresie (PFS) mediane comparativ cu chimioterapia (5,5 luni vs 4,0 luni; HR: 0,66).

La pacienții cu cancer de sân HER2-scăzut (IHC 1+ și IHC 2+/ISH-) nerezecabil sau metastatic, care au primit anterior chimioterapie în context metastatic sau au dezvoltat recurența bolii în timpul sau în decurs de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante, trastuzumabum deruxtecanum este o opțiune aprobată, indiferent de statusul receptorilor hormonal.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redactate în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, compliance la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau

neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

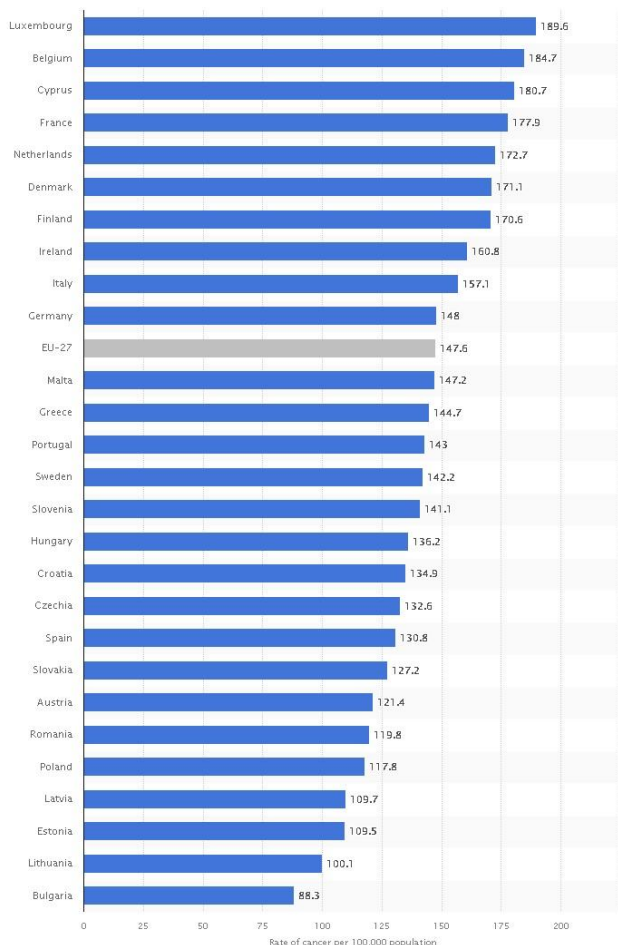
Cancerul de sân este cel mai frecvent cancer diagnosticat la femei, reprezentând mai mult de 1 din 10 diagnostice noi de cancer anual și este a doua cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la nivel mondial în rândul femeilor. Factorii de risc pentru cancerul de sân sunt bine stabiliți, iar reducerea riscului joacă un rol esențial în scăderea incidenței acestui tip de cancer. De obicei, cancerul de sân evoluează în tăcere, fiind descoperit, de regulă, în timpul screening-ului de rutină în țările occidentale. În lipsa screening-ului, cancerul de sân este adesea detectat sub forma unui nodul mamar palpabil. Chirurgia, radioterapia, chimioterapia și imunoterapia sunt utilizate în combinație pentru tratarea cancerului de sân, în funcție de stadiul și tipul tumorii. Îmbunătățirile acestor modalități de tratament au dus la progrese semnificative în supraviețuirea generală și în rezultatele raportate de pacienți.

Cancerul mamar metastatic rămâne o boală incurabilă, însă progresele în strategiile terapeutice au dus la îmbunătățirea supraviețuirii. Deși tratamentul sistemic reprezintă standardul de îngrijire în cancerul mamar metastatic, tratamentele locoregionale pot fi luate în considerare în funcție de caracteristicile individuale ale bolii. Prin urmare, implicarea unei echipe multidisciplinare este esențială pentru asigurarea unui management optim. Ghidurile sunt structurate pe baza subtipurilor biologice ale cancerului mamar, deși apariția terapiilor țintite moderne – precum cele care au condus la aprobări independente de tipul tumorii – ar putea impune revizuirea acestei clasificări în viitor.

Mortalitatea cauzată de cancerul de sân în Europa a fost în scădere în ultimele trei decenii. Aceste scăderi au fost mai semnificative în Europa de Nord decât în Europa de Est, unde în trecut au fost observate rate mai scăzute ale mortalității. Aceste tendințe favorabile se datorează în principal îmbunătățirii diagnosticului și tratamentului. Deși în prezent ratele mortalității sunt mai uniforme în întreaga Europă, modelul observat în trecut s-a inversat. Ratele mortalității cauzate de cancerul de sân tind să fie mai ridicate în țările din Europa Centrală și de Est, unde în trecut erau mai scăzute.

În 2022, cea mai mare incidență a cancerului de sân la femei din Europa a fost estimată în Luxemburg, cu aproximativ 190 de cazuri la 100.000 de locuitori. Belgia și Cipru au urmat îndeaproape. Media incidenței cancerului de sân în cele 27 de state membre ale UE a fost de 147,6 cazuri la 100.000 de locuitori, România ocupând poziția 22 cu aproximativ 120 de cazuri la 100.000 de locuitori.

Figura 1: Rata incidenței cancerului de sân la femei în Europa în 2022, pe țări (la 100.000 de locuitori)



Cel mai frecvent simptom al cancerului de sân este apariția unui nodul sau a unei mase noi (deși majoritatea nodulilor mamari nu sunt canceroși). O masă nedureroasă, dură, cu margini neregulate este cel mai probabil cancer, însă cancerul de sân pot fi și moi, rotunde, sensibile sau chiar dureroase.

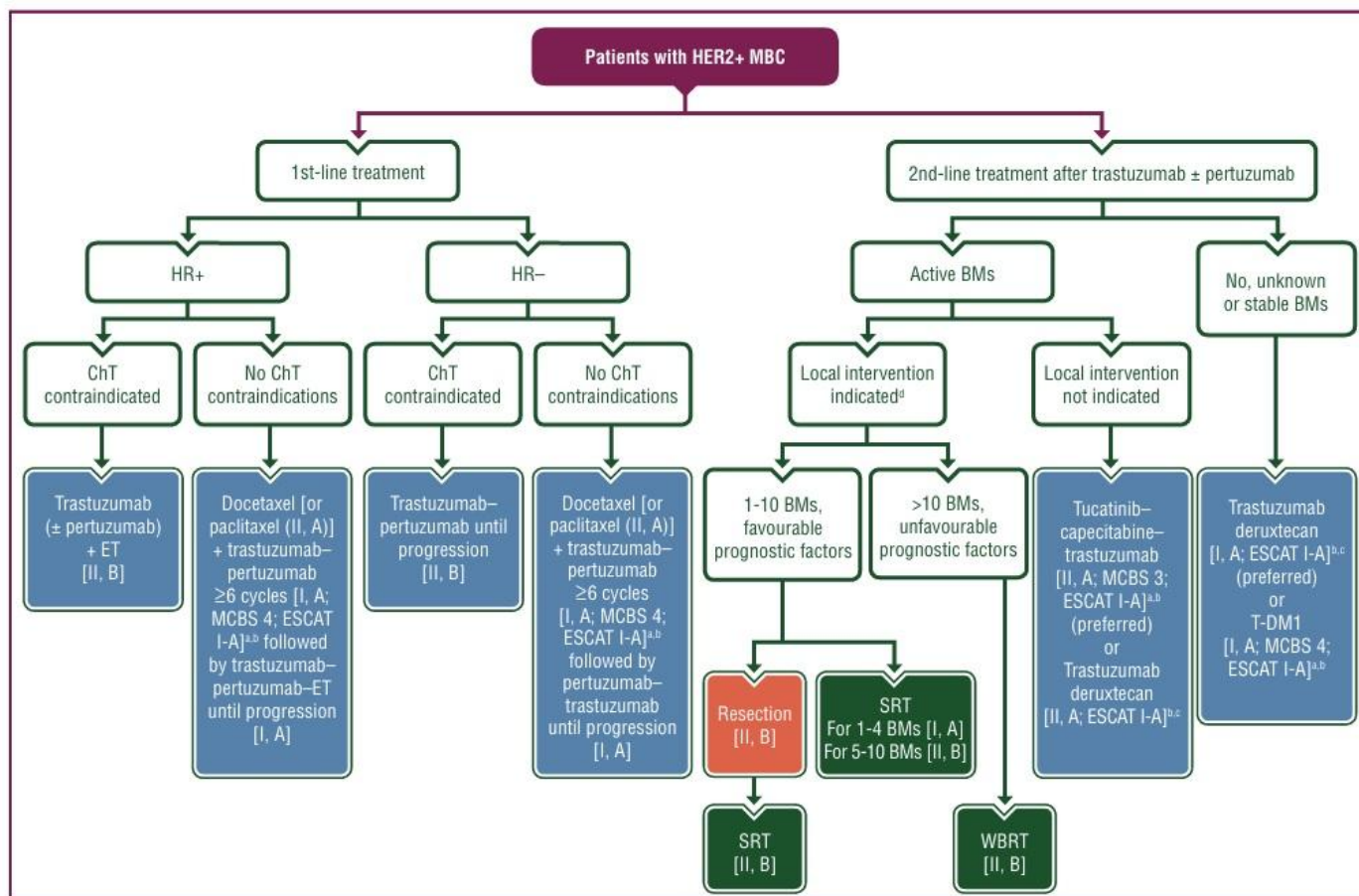
Alte simptome posibile ale cancerului de sân includ:

- Umflarea întregului sân sau a unei părți a acestuia (chiar dacă nu se simte niciun nodul),
- Apariția gropițelor la nivelul pielii sânelui (uneori asemănătoare coajei de portocală),
- Durere la nivelul sânelui sau mamelonului,
- Retractiva mamelonului (întoarcerea acestuia spre interior),
- Pielea mamelonului sau a sânelui roșie, uscată, descuamată sau îngroșată,
- Secreții din mamelon (altele decât laptele matern),
- Ganglioni limfatici umflați sub braț sau în apropierea claviculei (uneori, acest lucru poate fi un semn al răspândirii cancerului de sân, chiar înainte ca tumora principală din sân să fie suficient de mare pentru a putea fi simțită).

Decizia privind tratamentul sistemic ar trebui să se bazeze pe oportunitățile de terapie sistemică post-operatorie ghidată de răspunsul patologic și beneficiile utilizării acesteia, precum și pe riscul individual de recidivă și sensibilitatea prezisă la diferite tipuri de tratament. Decizia finală ar trebui să ia în considerare și toxicitățile pe termen scurt și lung, vârsta biologică a pacientului, starea generală de sănătate, comorbiditățile și preferințele acestuia.

O strategie terapeutică propusă pentru tratamentul de linia întâi și a doua al cancerului mamar metastatic HER2-pozitiv este prezentată în Figura 2.

Figura 2: Tratament de primă și a doua linie pentru cancerul de sân metastatic, HER2-pozitiv:



BM, metastaze cerebrale; ChT, chimioterapie; SNC, sistem nervos central; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; ESCAT, Scala ESMO pentru Acționarea Clinică a Țintelor Moleculare; ET, terapie endocrină; FDA, Administrația pentru Alimente și Medicamente; HER2, receptorul 2 al factorului de creștere epidermal uman; HR, receptor hormonal; CMB, cancer mamar metastatic; MCBS, Scala ESMO - Magnitudinea Beneficiului Clinic; PD, boală progresivă; RT, radioterapie; SRT, radioterapie stereotactică; T-DM1, ado-trastuzumab emtansină; WBRT, radioterapie la nivelul întregului creier

Conform ghidului, se recomandă ca pacienții cu recurență metastatică apărută în decurs de 6–12 luni de la administrarea tratamentului adjuvant cu trastuzumab și pertuzumab să urmeze recomandările pentru terapia de linia a doua. Totuși, pacienții care prezintă recurență metastatică la distanță în decurs de 12 luni de la administrarea adjuvantă a trastuzumabului (fără pertuzumab) pot primi fie tratament de linia întâi cu trastuzumab–pertuzumab–taxan, fie terapie de linia a doua. Având în vedere terapiile utilizate în prezent în cancerul mamar HER2-pozitiv în

stadiu precoce (EBC), recomandările generale privind reintroducerea tratamentului pot fi aplicate și în cancerul de sân metastazat, HER2-pozitiv.

Ado-trastuzumab emtansin (T-DM1) a fost considerat standardul de aur pentru terapia de linia a doua, pe baza datelor consistente privind supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS) din studiile EMILIA și TH3RESA, care au comparat T-DM1 cu lapatinib–capecitabină sau cu tratamentul ales de medic.

Totuși, datele din studiul DESTINY-Breast03 indică faptul că *conjugatul anticorp–medicament (ADC) fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (trastuzumab deruxtecan) este asociat cu o îmbunătățire semnificativă a PFS (HR 0,28; $P = 7,8 \times 10^{-22}$) comparativ cu T-DM1*, la pacienții tratați anterior cu un taxan și trastuzumab în contextul bolii avansate. Rata PFS la 12 luni a fost de 75,8% pentru trastuzumab deruxtecan față de 34,1% pentru T-DM1. De asemenea, s-a observat o tendință puternică în favoarea unui beneficiu privind OS (HR 0,56; $P = 0,007172$), deși semnificația statistică nu a fost încă atinsă. Rata de răspuns obiectiv (ORR) a fost de 79,7% cu trastuzumab deruxtecan comparativ cu 34,2% cu T-DM1.

Boala pulmonară interstițială (ILD) asociată tratamentului a apărut la 10,5% dintre pacienți (0,8% grad 3), însă nu s-au raportat decese. Având în vedere robustețea datelor privind eficacitatea și siguranța, este rezonabil ca trastuzumab deruxtecan să fie considerat noul standard de tratament de linia a doua în regiunile în care acest medicament este disponibil, mutând T-DM1 într-o linie de tratament ulterioară.

Extinderea indicației pentru a include tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar (BC) HER2-scăzut sau HER2-ultrascăzut, nerezecabil sau metastatic, care au primit cel puțin o linie de terapie endocrină în context metastatic, pentru medicamentul cu DC ENHERTU, se bazează pe rezultatele studiului **D9670C00001 (DESTINY-Breast06)**. Acesta este un *studiu de fază 3, randomizat, multicentric, open-label, care compară trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) cu chimioterapia aleasă de investigator, la pacienți cu cancer mamar hormonoreceptor-pozitiv, HER2- scăzut sau HER2-ultrascăzut, ale căror boli au progresat sub terapie endocrină în stadiul metastatic*.

Rezultatele studiului pivotal DB-06 demonstrează o eficacitate superioară semnificativă din punct de vedere statistic și relevantă clinic a trastuzumab deruxtecan (T-DXd) comparativ cu chimioterapia în monoterapie aleasă de medic, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS) evaluată atât de comisia independentă de revizuire radiologică (BIRC), cât și de investigator (INV), rata de răspuns, precum și durata răspunsului în populația ITT (intenția de a trata).

Cancer mamar cu HER2 scăzut scăzut și cu HER2 ultrascăzut

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost evaluate în cadrul studiului DESTINY-Breast06, un studiu de fază 3, randomizat, multicentric, deschis, în care au fost randomizați 866 de pacienți adulți cu cancer mamar RH+ avansat sau metastatic cu expresie HER2 scăzută (IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) sau HER2 ultrascăzută, determinată de PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) evaluată la un laborator central. Expresia HER2 ultrascăzută (IHC 0 cu

colorație de membrană, descrisă ca IHC $>0<1+$ în studiu) este definită drept o colorație HER2 slabă și incompletă a membranei, observată în 10% sau mai puține celule tumorale. Pacienții au fost eligibili dacă aveau progresia bolii cu (a) cel puțin 2 linii de terapie endocrină în contextul metastazelor sau (b) o linie de terapie endocrină în contextul metastazelor și demonstraseră progresie în decurs de 24 de luni de la începerea terapiei endocrine adjuvante sau în decurs de 6 luni de la începerea terapiei endocrine de primă linie în asociere cu un inhibitor CDK 4/6 în contextul metastazelor. Pacienții cărora li se administrase chimioterapie anterioară în context neo-adjuvant sau adjuvant au fost eligibili dacă aveau un interval fără boală mai mare de 12 luni.

Studiul a exclus pacienții cu chimioterapie anterioară pentru boala avansată sau metastatică, pacienți cu istoric de BPI/pneumonită care necesită tratament cu steroizi sau cu BPI/pneumonită la selecție, boală cardiovasculară semnificativă sau fără control terapeutic, metastaze cerebrale simptomatice și netratate, sau status de performanță ECOG >1 .

Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie Enhertu 5,4 mg/kg greutate corporală (N=436) prin perfuzie intravenoasă la fiecare trei săptămâni, fie chimioterapie la alegerea medicului cu un singur agent (N=430, capecitabină 60%, nab-paclitaxel 24% sau paclitaxel 16%). Randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea anterioară a inhibitorului CDK4/6 (da sau nu), utilizarea anterioară a taxanului în context non-metastatic (da sau nu) și statusul HER2 IHC a biopsiilor tumorale (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC $>0<1+$). Tratamentul cu Enhertu a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau toxicitate inacceptabilă.

Criteriul final primar de eficacitate a fost SFPB la pacienții cu cancer mamar cu HER2 scăzut, evaluat de RCIRO pe baza RECIST v1.1. Criteriile finale secundare cheie de eficacitate au fost SFPB evaluată de RCIRO pe baza RECIST v1.1 la populația totală (HER2 scăzut și HER2 ultrascăzut), SG la pacienții cu HER2 scăzut și SG la populația generală. RRG și DR au fost obiective secundare.

În populația generală, datele demografice și caracteristicile inițiale ale tumorii au fost similare între brațele de tratament. La cei 866 de pacienți randomizați, vârsta mediană a fost de 57 de ani (interval: între 28 și 87); 31% aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult; 99,9% erau femei; 53% erau caucazieni, 35% erau asiatici și 1% erau negri sau afro-americieni. Pacienții aveau un status de performanță ECOG de 0 (59%) sau 1 (39%) la momentul inițial; 18% aveau IHC $>0<1+$, 55% aveau IHC 1+, 27% aveau IHC 2+/ISH-; 67% aveau metastaze hepatice, 32% aveau metastaze pulmonare, 8% aveau metastaze cerebrale, iar 3% aveau numai metastaze osoase. Pacienții aveau o mediană de 2 linii anterioare de terapie endocrină în contextul metastazelor (interval: între 1 și 5), 17% având 1 și 68% având 2. Optzeci și nouă la sută dintre pacienți avuseseră anterior terapie endocrină în asociere cu tratamentul CDK4/6i în contextul metastazelor, 47% utilizaseră anterior antracicline, iar 41% utilizaseră anterior taxani în context non-metastatic.

Rezultatele de eficacitate sunt rezumate în Tabelul 3 și Figurile 3 și 4.

Tabelul 3: Rezultatele eficacității din DESTINY-Breast06

Parametru de eficacitate	HER2 scăzut		Populația generală (HER2 scăzut și HER2 ultrascăzut)	
	Enhertu (N=359)	Chimioterapie (N=354)	Enhertu (N=436)	Chimioterapie (N=430)
Supraviețuirea fără progresia bolii evaluate de RCIRO				
Număr de evenimente (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Mediană, luni (Î 95%)	13,2 (11,4, 15,2)	8,1 (7,0, 9,0)	13,2 (12,0, 15,2)	8,1 (7,0, 9,0)
Rată de risc (Î 95%)	0,62 (0,52, 0,75)		0,64 (0,54, 0,76)	
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	
Supraviețuirea globală*				
Număr de evenimente (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Mediană, luni (Î 95%)	28,9 (25,7, 33,7)	27,1 (23,5, 29,9)	28,9 (26,4, 32,7)	27,4 (23,9, 29,9)
Rată de risc (Î 95%)	0,83 (0,66, 1,05)		0,81 (0,66, 1,01)	
Rata de răspuns obiectiv confirmată evaluată de RCIRO†				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
Î 95%	51,2, 61,7	27,4, 37,3	52,5, 62,0	26,8, 35,8
Durata răspunsului evaluată de RCIRO†				
Mediană, luni (Î 95%)	14,1 (11,8, 15,9)	8,6 (6,7, 11,3)	14,3 (12,5, 15,9)	8,6 (6,9, 11,5)

Întreruperea colectării datelor: 18 martie 2024.

Î = interval de încredere.

*- Prima analiză intermediară planificată.

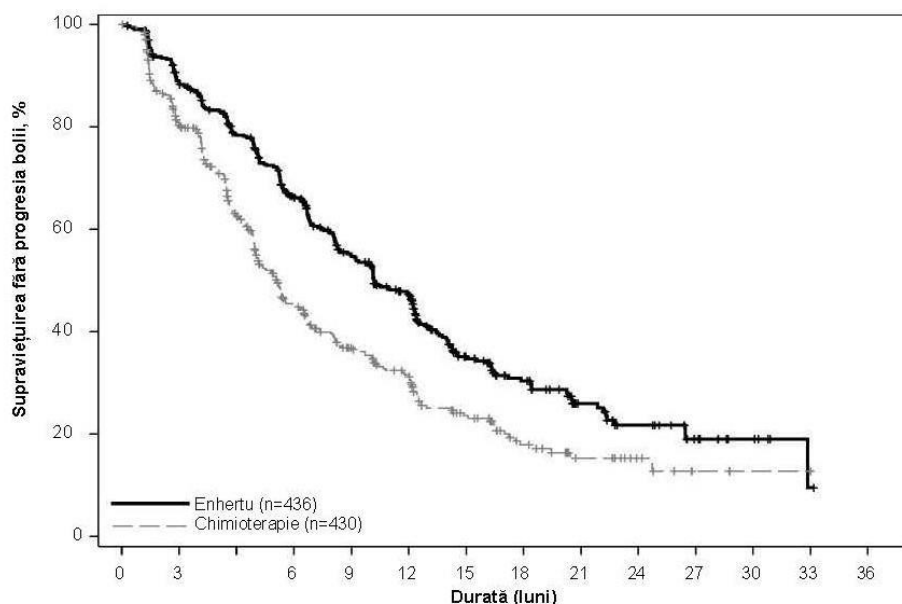
†- Rezultatele nu au fost controlate pentru eroarea de tip 1 și trebuie interpretate descriptiv.

S-a observat un beneficiu consecvent în ceea ce privește SFPB în mai multe subgrupuri prespecificate, inclusiv expresia HER2 (IHC >0<1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), utilizarea anterioară a inhibitorilor CDK4/6 (da sau nu), utilizarea anterioară a taxanului în context non-metastatic (da sau nu) și numărul de linii anterioare de terapie endocrină în contextul metastazelor.

În subgrupul HER2 ultrascăzut (n=152), mediana SFPB a fost de 13,2 luni (Î 95%: 9,8, 17,3) la pacienții randomizați la Enhertu (n=76) și 8,3 luni (Î 95%: 5,8, 15,2) la pacienți randomizați la chimioterapie cu o rată de risc de 0,78 (Î 95%: 0,50, 1,21). Mediana SG a fost de 29,5 luni (Î 95%: 27,9, NE) la pacienții randomizați la Enhertu și 27,4 luni (Î 95%: 19,4, NE) la pacienții randomizați la chimioterapie, cu o rată de risc de 0,75 (Î 95%: 0,43, 1,29).

Rata de răspuns obiectiv confirmată a fost de 61,8% (Î 95%: 50,0, 72,8) și 26,3% (Î 95%: 16,9, 37,7) la pacienții randomizați la Enhertu și, respectiv, la chimioterapie. Durata mediană a răspunsului a fost de 14,3 luni (Î 95%: 9,2, 20,7) și 14,1 luni (Î 95%: 5,9, neestimabil) la pacienții randomizați la Enhertu și, respectiv, la chimioterapie.

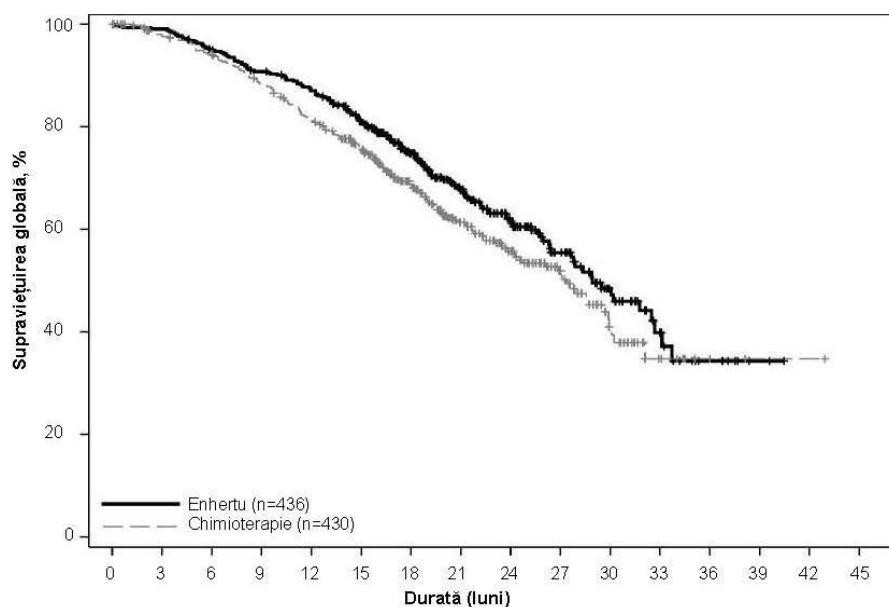
Figura 3: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (populația totală)



Număr cu risc

Enhertu	436	375	319	258	199	156	82	56	32	21	11	6	1	0
Chemoterapie	430	306	224	142	103	79	44	25	13	7	2	1	1	0

Figura 4: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (populația totală)



Număr cu risc

Enhertu	436	431	412	391	373	329	235	169	120	69	39	16	7	2	0	0
Chemoterapie	430	402	387	360	328	292	210	143	101	62	27	9	3	1	1	0

Profilul de siguranță

Enhertu 5,4 mg/kg corp

Populația de siguranță comasată a fost evaluată pentru pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Enhertu 5,4 mg/kg corp (n = 2.335) la tipuri de tumori multiple în studiile clinice. Durata mediană de tratament în această cohortă comasată a fost de 9,0 luni (interval 0,7 - 45,1 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost greața (71,1%), fatigabilitatea (55,3%), vărsăturile (37,3%), alopecia (36,1%), anemia (35,9%), neutropenia (35,1%), constipația (31,7%), scăderea apetitului alimentar (30,6%), diareea (30,1%), creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor (26,6%), durerea musculo-scheletică (23,6%), trombocitopenia (23,1%) și leucopenia (21,5%).

Cele mai frecvente reacții adverse de Gradul 3 sau 4 conform clasificării pe baza Criteriilor comune pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI-CTCAE v.5.0) au fost neutropenia (18,0%), anemia (10,5%), fatigabilitatea (7,8%), leucopenia (6,0%), trombocitopenia (5,4%), greața (4,9%), limfopenia (3,9%), hipokaliemia (3,8%), creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor (3,5%), diareea (2,5%), vărsăturile (2,4%), scăderea apetitului alimentar (1,8%), pneumonia (1,3%) și scăderea fracției de ejeție (1,0%). Reacțiile adverse de Gradul 5 au apărut la 1,4% din pacienți, inclusiv BPI/pneumonită (1,1%).

Întreruperile administrării din cauza reacțiilor adverse au avut loc la 32,6% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu întreruperea administrării au fost neutropenia (12,4%), fatigabilitatea (4,7%), anemia (4,6%), leucopenia (3,2%), infecția tractului respirator superior (3,0%) și BPI/pneumonită (2,6%), trombocitopenia (2,4%) și pneumonia (2,0%).

Reduceri ale dozei s-au efectuat la 20,3% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu reducerea dozei au fost fatigabilitatea (5,1%), greața (4,8%), neutropenia (3,5%) și trombocitopenia (2,3%).

Oprirea administrării terapiei din cauza unei reacții adverse a avut loc la 11,7% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu oprirea definitivă a administrării a fost BPI/pneumonită (8,4%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Enhertu în cadrul studiilor clinice sunt prezentate în Tabelul 4. Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacții adverse la pacienții tratați cu trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg greutate corporală în tipuri de tumori multiple

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	5,4 mg/kg greutate corporală
Categorie de frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecție la nivelul tractului respirator superior ^a
Frecvente	pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie ^b , neutropenie ^c , trombocitopenie ^d , leucopenie ^e
Frecvente	limfopenie ^f , neutropenie febrilă, pancitopenie ^g
Mai puțin frecvente	neutropenie febrilă
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	hipokaliemie ^h , scăderea apetitului
Frecvente	deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee ⁱ
Frecvente	amețeală, disgeuzie
Tulburări oculare	
Frecvente	xeroftalmie, vedere încețoșată ^j
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	boală pulmonară interstițială ^k , tuse
Frecvente	dispnee, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață, vărsături, constipație, diaree, durere abdominală ^l , stomatită ^m , dispepsie
Frecvente	distensie abdominală, gastrită, flatulență
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente	creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor ⁿ
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	alopecie
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie ^o , prurit, hiperpigmentare cutanată ^p
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^q
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate ^r , pirexie
Frecvente	edeme periferice
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	scădere a fracției de ejeție ^s , scădere ponderală
Frecvente	creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creșterea bilirubinemiei ^t , creșterea creatininei serice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente	reacții asociate perfuziei ^u

a - Include gripă, boală pseudo-gripală, rinofaringită, faringită, sinuzită, rinită, laringită și infecție a tractului respirator superior.

b - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include anemie, valori scăzute ale hemoglobinei, număr scăzut de globule roșii sanguine și scădere a hematocritului. c Include neutropenie și număr scăzut de neutrofile.

d - Include trombocitopenie și număr scăzut de trombocite.

e - Include leucopenie și număr scăzut de leucocite.

f - Include limfopenie și număr scăzut de limfocite.

g - Pancitopenia este afecțiunea care întrunește toate cele 3 criterii la același subiect: nivel al hemoglobinei < 100 g/l și grad CTCAE 2 sau mai mare, neutrofile < 1,5x10⁹/l și grad CTCAE 1 sau mai mare, și trombocite < 100x10⁹/l și grad CTCAE disponibil, pe baza probelor de laborator recoltate la aceeași dată, și/sau termenul preferat pancitopenie.

h - Include hipokaliemie și scădere a concentrației plasmatice de potasiu.

i - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include cefalee, cefalee sinusală și migrenă.

j - Include vedere încetșată și deficiențe de vedere.

k - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg greutate corporală, boala pulmonară interstițială include evenimentele care au fost adjuocate drept BPI: insuficiență respiratorie acută (n = 2), alveolită (n = 2), bronșiectazie (n = 1), progresie a bolii (n = 1), pneumonită de hipersensibilitate (n = 1), pneumonie interstițială idiopatică (n = 1), boală pulmonară interstițială (n = 109), infecție a tractului respirator inferior (n = 1), tulburare pulmonară (n = 1), infiltrat pulmonar (n = 1), opacitate pulmonară (n = 4), limfangită (n = 1), pneumonie în organizare (n = 9), pneumonie (n = 9), pneumonie bacteriană (n = 2), pneumonie fungică (n = 1), pneumonită (n = 136), fibroză pulmonară (n = 2), masă pulmonară (n = 1), toxicitate pulmonară (n = 3), pneumonită de iradiere (n = 4), insuficiență respiratorie (n = 5).

l - Include disconfort abdominal, durere gastro-intestinală, durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior.

m - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include stomatită, ulcer aftos, ulceratie la nivelul cavității bucale, eroziune a mucoasei bucale și erupții la nivelul mucoasei bucale.

n - Include creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, gamaglutamiltransferazei, funcție hepatică anormală, teste funcționale hepatice anormale, valori crescute ale testelor funcționale hepatice și hipertransaminazemie.

o - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include erupție cutanată tranzitorie, erupție pustuloasă, erupție maculopapulară, erupție papuloasă, erupție maculară și erupție însoțită de prurit.

p - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include hiperpigmentare cutanată, modificări ale culorii pielii și tulburări de pigmentare a pielii.

q - Include lombalgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, spasme musculare, durere osoasă, cervicalgie, durere toracică musculo-scheletică și disconfort la nivelul membrelor.

r - Include astenie, fatigabilitate, stare generală de rău și letargie.

s - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, scăderea fracției de ejeție include parametrii de laborator privind scăderea FEVS (n = 312) și/sau termenii preferați de scădere a fracției de ejeție (n = 99), insuficiență cardiacă (n = 5), insuficiență cardiacă acută (n = 1), insuficiență cardiacă cronică (n = 1), insuficiență cardiacă congestivă (n = 1) și disfuncție a ventriculului stâng (n = 3).

t - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include creșteri ale concentrației plasmatice de bilirubină, hiperbilirubinemie, creștere a bilirubinemiei conjugate și creștere a bilirubinemiei neconjugate.

u - Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg greutate corporală, cazurile de reacții asociate perfuziei includ reacție asociată perfuziei (n = 23) și hipersensibilitate (n = 2).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple (n = 2.335), BPI, pneumonita, pneumonia în organizare și pneumonita interstițială acută au fost raportate de către investigator la 13,3% dintre pacienți. BPI/pneumonita a fost confirmată diagnostic la 12,2% dintre pacienți, ducând la oprirea tratamentului la 8,4% dintre pacienți și la întreruperea tratamentului la 2,6% dintre pacienți. Majoritatea cazurilor de BPI/pneumonită au fost de Gradul 1 (2,9%) și Gradul 2 (7,5%). Evenimentele de Gradul 3 au apărut la 0,7% din pacienți și a existat un caz de Gradul 4. Evenimentele de Gradul 5 (letale) au apărut la 1,1% din pacienți. Durata mediană până la debut a fost de 5,5 luni (interval: între -0,3 și 31,5), incluzând doi pacienți diagnosticați cu BPI preexistentă. La 30,8% dintre pacienții cu BPI/pneumonită adjuocate, nu a fost raportată recuperarea pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 280 de zile.

Neutropenie

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp în studiile clinice (n = 2.335) vizând tipuri de tumori multiple, a fost raportată neutropenie la 35,1% dintre pacienți, iar 18,0% au prezentat evenimente de Gradul 3 sau 4. Durata mediană până la debut a fost de 42 de zile (interval: între 1 zi și 31,9 luni), iar durata mediană a primului eveniment a fost de 21 de zile (interval: între 1 zile și 17,1 luni). Neutropenia febrilă a fost raportată la 1,0% din pacienți, și <0,1% au fost de Gradul 5.

Disfuncție ventriculară stângă

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple ($n = 2.335$), a fost raportată scăderea FEVS la 108 pacienți (4,6%), dintre care 14 (0,6%) au prezentat evenimente de Gradul 1, 80 (3,4%) de Gradul 2, 13 (0,6%) de Gradul 3 și 1 ($<0,1\%$) de Gradul 4. Frecvența observată a FEVS scăzute pe baza parametrilor de laborator (ecocardiogramă sau ventriculografie nucleară (MUGA)) a fost de 296/2.075 (14,3%) pentru Gradul 2 și de 15/2.075 (0,7%) pentru Gradul 3. Tratamentul cu Enhertu nu a fost studiat la pacienții cu FEVS sub 50% înainte de începerea tratamentului.

Disfuncția ventriculară stângă a dus la întreruperea tratamentului la 27/2.335 (1,2%) pacienți. Timpul median până la FEVS de cel mai sever grad a fost 4,8 luni, iar timpul median până la recuperare ($\geq 90\%$ din valoarea inițială) de la FEVS de gradul cel mai sever a fost 6,3 luni.

Reacții legate de perfuzie

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg greutate corporală în studii clinice ($n = 2.335$) pe mai multe tipuri de tumori, au fost raportate reacții legate de perfuzie la 25 pacienți (1,1%), majoritatea fiind de Gradul 1 sau Gradul 2. Cinci evenimente (0,2%) de reacții legate de perfuzie au dus la întreruperi ale dozei și 1 eveniment ($<0,1\%$) la încetarea tratamentului.

Imunogenitate

Ca pentru toate proteinele terapeutice, există un potențial de imunogenitate. La dozele de 5,4 mg/kg greutate corporală și 6,4 mg/kg greutate corporală evaluate în studiile clinice, 2,2% (70/3.124) dintre pacienții evaluabili au dezvoltat anticorpi împotriva trastuzumab deruxtecan, ca urmare a tratamentului cu Enhertu. Incidența anticorpilor neutralizanți împotriva trastuzumab deruxtecan emergenți în urma tratamentului a fost de 0,1% (3/3.124). Nu a existat niciun efect aparent între dezvoltarea de anticorpi și farmacocinetica, siguranța și/sau eficacitatea Enhertu.

Vârșnici

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp, în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple ($n = 2.335$), 28,9% au avut vârsta de 65 de ani sau peste, iar 6,3% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. A existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse de Gradul 3-4, observate la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste (48,4%), comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani (43,2%), ceea ce a determinat întreruperea tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse. Incidența reacțiilor adverse letale a fost de 2,4% la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste și de 1% la pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Supradozaj

Doza maximă tolerată de trastuzumab deruxtecan nu a fost stabilită. În studiile clinice, dozele unice mai mari de 8,0 mg/kg corp nu au fost testate. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie să se instituie tratamentul simptomatic corespunzător.

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Astrazeneca Pharma SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu *DC Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM)*, pentru indicația terapeutică: „*Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament*”, este **rambursat în total în 3 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Germania și Luxemburg.

3. CONCLUZII

- Cancerul de sân este o afecțiune în care celulele anormale ale sânelor se dezvoltă necontrolat și formează tumori. Dacă nu este tratat, aceste tumori se pot răspândi în tot corpul și pot deveni fatale.
- Celulele canceroase mamare își au originea în canalele galactofore și/sau în lobulii care produc lapte din sân. Forma cea mai timpurie a cancerului (in situ) nu pune viața în pericol și poate fi detectată în stadii incipiente. Celulele canceroase pot invada țesutul mamar din apropiere (invazie), ceea ce duce la formarea tumorilor care provoacă noduli sau îngroșări ale țesutului.
- Cel mai frecvent simptom al cancerului de sân este apariția unui nodul sau a unei mase noi (deși majoritatea nodulilor mamari nu sunt canceroși). O masă nedureroasă, dură, cu margini neregulate este cel mai probabil cancer, însă cancerul de sân pot fi și moi, rotunde, sensibile sau chiar dureroase.
- Pe baza literaturii privind cancerul de sân primar sau metastatic cu receptori hormoni pozitivi și HER2-negativ, aproximativ 60-65% dintre cazuri sunt HER2-scăzut, iar aproximativ 20-25% sunt HER2-ultrascăzut.
- În 2022, cea mai mare incidență a cancerului de sân la femei din Europa a fost estimată în Luxemburg, cu aproximativ 190 de cazuri la 100.000 de locuitori. Belgia și Cipru au urmat îndeaproape. Media incidenței cancerului de sân în cele 27 de state membre ale UE a fost de 147,6 cazuri la 100.000 de locuitori, România ocupând poziția 22 cu aproximativ 120 de cazuri la 100.000 de locuitori.
- Rata de supraviețuire la 5 ani pentru cancerul de sân metastatic este cunoscută ca fiind de 38%.
- Secvența optimă de tratament pentru pacienții cu cancer de sân metastatic hormonoreceptor-pozitiv (HR+), HER2-negativ este considerată a fi utilizarea terapiei endocrine de primă linie în combinație cu inhibitori CDK 4/6, urmată de terapie endocrină ulterioară asociată cu terapii țintite (de exemplu, inhibitori mTOR sau PI3-K [pentru tumori cu mutație PIK3CA]). La pacienții la care boala a progresat după multiple linii de terapie endocrină, cu sau fără terapii țintite, sau care au avut o supraviețuire fără progresie (PFS) medie scurtă în urma terapiei endocrine de primă linie, chimioterapia este considerată o opțiune adecvată.

- În cazul pacienților cu cancer de sân HER2-scăzut (IHC 1+ și IHC 2+/ISH-) nerezecabil sau metastatic, care au primit anterior chimioterapie în context metastatic sau au dezvoltat recurența bolii în timpul sau în decurs de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante, trastuzumab deruxtecanum este o opțiune aprobată, indiferent de statusul receptorilor hormonal.
- Enhertu (trastuzumab deruxtecan) este un conjugat anticorp–medicament direcționat împotriva HER2, format dintr-un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G1 anti-HER2, având aceeași secvență de aminoacizi ca trastuzumab, legat covalent de o sarcină activă — inhibitor de topoizomerază I permeabil membranar (DXd) — printr-un linker tetrapeptidic stabil.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM** și cu **DC Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația terapeutică: „*Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament*”, întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C**, **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**, **P3: Programul național de oncologie**.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM** și cu **DC Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă**, cu includerea în protocolul terapeutic aferent **DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM** (*cancer mamar, nerezecabil sau metastazat*) aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui **segment populațional nou** reprezentat de populația de *pacienți adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut*, corespunzător indicației terapeutice „*Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Enhertu (*Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan*)
2. EPAR Enhertu (*Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan*)
3. Ghiduri ESMO (*HER2-positive MBC: Second-line Treatment or Progression During (Neo)Adjuvant Treatment | ESMO*)
4. Ghiduri ESMO (*ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer*)
5. Ghiduri NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
7. <https://www.cancer.gov/types/breast>
8. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
10. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6940474/>
11. <https://www.statista.com/statistics/456804/breast-cancer-incidence-in-women-in-europe/>

Raport finalizat in data de: 09.07.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu