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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Trastuzumabum emtasinum

INDICAȚII: ***Cancer mamar incipient (CMI) ca monoterapie, pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv incipient, care prezintă boală invazivă reziduală, la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie ţintită HER 2.***

Data depunerii dosarului	**17.03.2020**
Numărul dosarului	**4414**

Recomandare: actualizare protocol terapeutic

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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Trastuzumabum emtasinum

1.2. DC: Kadcyla 100 mg si 160 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC14

1.4. Data eliberării APP: 15.11.2013

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GMBH repreyentat prin Roche România SRL

1.6. Tip DCI: cunoscută cu concentrate noua

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

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă.
Concentraţia	100 mg si 160 mg
Calea de administrare	intravenoasa
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon a 15 ml x 100 mg concentrate pentru solutie perfuzabila Cutie cu un flacon a 20 ml x 160 mg concentrate pentru solutie perfuzabila

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 1 iulie 2020:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Kadcyla 100 mg **Preţul cu amănuntul pe ambalaj Kadcyla 160 mg**	**7883,34 RON** **12544,59 RON**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Kadcyla 100 mg/160 mg	7883,34 RON/12544,59 RON

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Kadcyla:

Indicaţie	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului**
Cancer mamar incipient (CMI) ca monoterapie, pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv incipient, care prezintă boală invazivă reziduală, la nivel mamar	3,6 mg /kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile). Doza iniţială trebuie să fie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 de minute. Pacienţii trebuie să fie supravegheaţi în	Tratamentul se va administra pacienţilor timp de 14 cicluri, în total, cu excepţia cazurilor de recurenţă a bolii sau apariţie a toxicităţilor ce

şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie ţintită HER 2.	timpul perfuziei şi timp de cel puţin 90 de minute după perfuzia iniţială, pentru decelarea apariţiei febrei, frisoanelor sau a altor reacţii legate de perfuzie. Locul de administrare a perfuziei trebuie atent monitorizat pentru depistarea apariţiei unei posible infiltrări subcutanate în timpul administrării perfuziei . Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de trastuzumab emtansine pot fi administrate sub formă de perfuzii cu durata de 30 de minute. Pacienţii trebuie să fie supravegheaţi în timpul perfuziei şi timp de cel puţin 30 de minute după perfuzie.	nu pot fi gestionate.

Grupe speciale de pacienti:

Pacienţi vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaţionale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtansine.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. O potenţială necesitate de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente şi de aceea, pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Trastuzumab emtansine nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Din cauza hepatotoxicităţii observate în cazul trastuzumab emtansine, tratamentul pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie administrat cu precauţie .

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite deoarece utilizarea nu este relevantă la copii şi adolescenţi în indicaţia de cancer mamar.

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Trastuzumab emtasine este menționat în *SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la *Secţiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în*

programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P3 *Program national de oncologie*, poziția 39.

Condițiile de rambursare si protocolul terapeutic corespunzatoare medicamentului Trastuzumab emtasine ca terapie pentru indicatia mentionata la pct. 9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate,* aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

*„ **I. Indicaţii:***

***Trastuzumab emtansine** ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar HER2-pozitiv metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan*), separat sau în asociere. Pacienţii trebuie:*

• să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau

• să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

_____

****) Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.***

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) FEVS ≥ 50%.

d) pacienţi cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiţii:

• stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienţii care au progresat în urma primei liniibazată pe trastuzumab.

• stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienţii care nu au primit trastuzumab-emtasine în liniile anterioare.

• neoplasm mamar local avansat inoperabil.

• boala în evoluţie locoregională sau la distanţă, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

• pacienţi la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariţiei reacţiilor adverse legate de perfuzie (IRR)

• afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

• sarcină/alăptare;

• Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienţi diagnosticaţi cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1

• Pacienţi cunoscuţi cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: *până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.*

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacţiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucţiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creşterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza iniţială este de 3.6 mg/kg)	***Doza care va trebui administrată***
Prima reducere a dozei	*3 mg/kg*
A doua reducere a dozei	*2.4 mg/kg*
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	*Întreruperea tratamentului*

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 (mai mare sau egal cu 2,5 până la ≤ 5 x LSN	***Gradul 3 (mai mare ca 5 până la ≤ 20 x LSN)***	***Gradul 4 (mai mare ca 20 x LSN)***
Nu este necesară modificarea dozei	*Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 (> 2,5 până la < 5 x LSN; apoi se va reduce doza)*	*Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine*

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 (< > 1,5 până la ≤ 3 X LSN)	***Gradul 3 (< > 3 până la ≤ 10 X LSN)***	***Gradul 4 (< 10 X LSN)***
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad £ 1 (> LSN până la 1,5 x LSN). Nu este necesară modificarea dozei.	*Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 (> LSN până la 1,5 x LSN); apoi se va reduce doza*	*Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine*

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la < 50000/mm3)	***Gradul 4 (Numărul trombocitelor: < 25.000/mm3)***
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75000/mm3). Nu este necesară modificarea dozei.	*Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75.000/mm3); şi apoi se va reduce doza.*

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi

FEVS < 40%	***FEVS > 45%***	***FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este < 10% puncte sub valoarea iniţială***	***FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este ≥ 10% puncte sub valoarea iniţială***	***ICC simptomatică***
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	*Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.*	*Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.*	*Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea iniţială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.*	*Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.*

Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienţii care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienţi vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaţionale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

Pacienţii cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. O potenţială necesitate de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente şi de aceea, pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică

Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP a produsului, precum şi în următoarele situaţii:

- *sarcina/alăptare;*
- *decizia medicului oncolog curant*
- *decesul pacientului*

VII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: *medicii din specialitatea oncologie medicală."*

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1 Creare adresabilitate pacienți

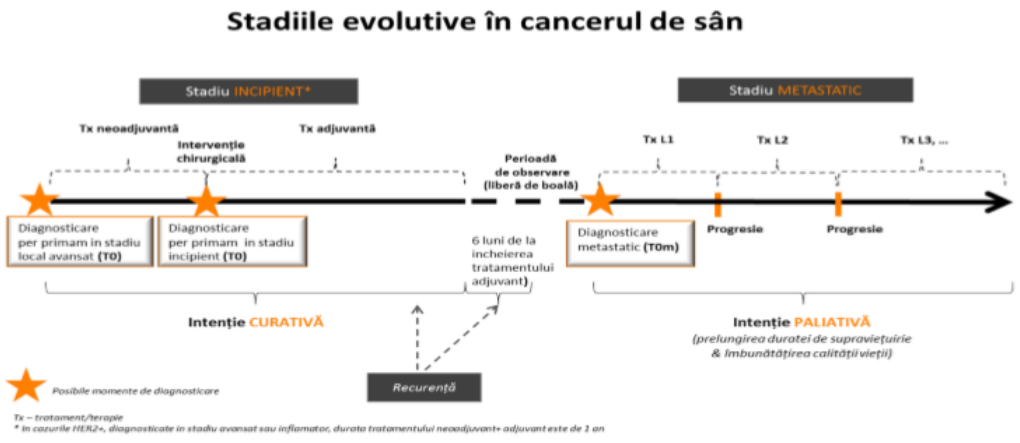
- Pacienţi adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv incipient, care prezintă boală invazivă reziduală, la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie ţintită HER2.

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, în vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populaţional nou/pentru

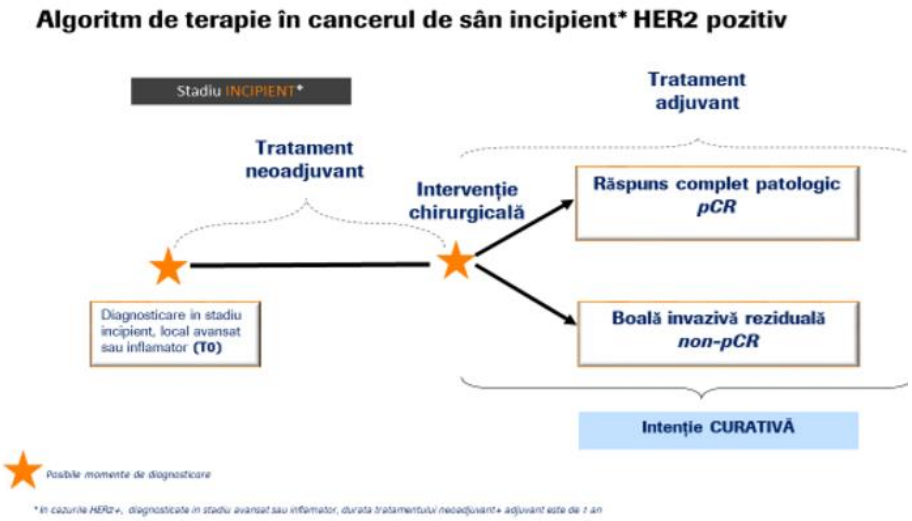
modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr. 1.

Stadiile evolutive ale cancerului mamar (incipient și metastatic) și algoritmul terapeutic în cancerul mamar incipient sunt prezentate în graficele urmatoare:

Graficul nr.1 – Stadiile evolutive ale cancerului mamar



Graficul nr. 2 –algoritmul de terapie pentru pacientele HER2 pozitive, non-metastatice

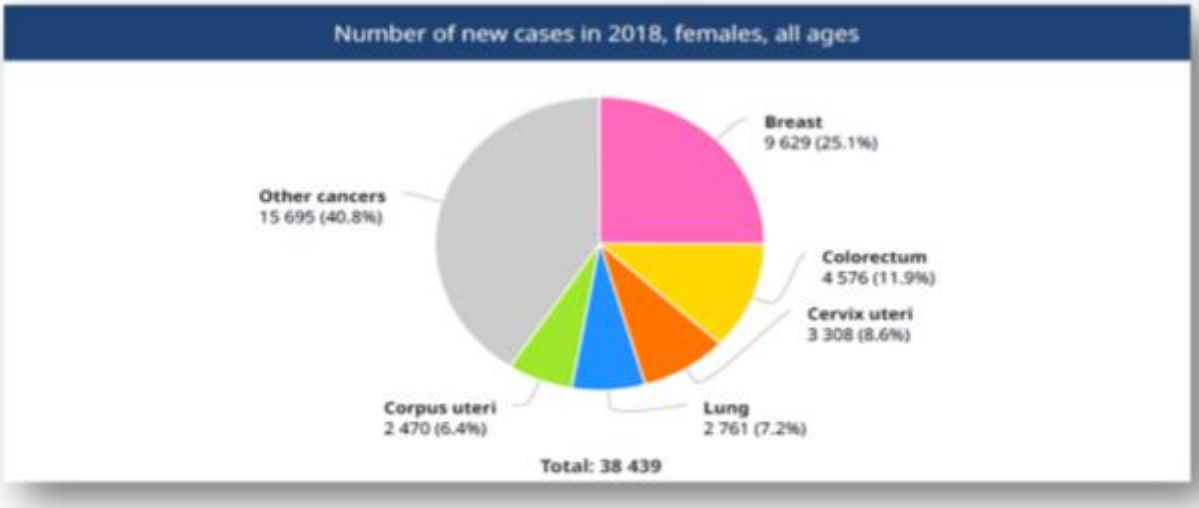


Răspunsul complet patologic (pCR sau ypT0 /is ypN0 sau ypT0 ypN0) este definit prin absența bolii invazive reziduale (absența oricărui cancer invaziv rezidual) în sân și/sau în ganglionii axilari după finalizarea terapiei sistemice neoadjuvante.

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

A. Cancerul de sân - date epidemiologice în România

Conform datelor din Globocan 20182, incidența anuală a cancerului mamar în România este de 9629 de cazuri, cu o rata de pozitivitate HER2 de 18%3, raportate anterior, reprezentând 11,5% din incidența tuturor tipurilor de boli maligne pentru ambele sexe, cu un procent de 25,1% aferent populației feminine. Dintre cazurile nou diagnosticate HER2 pozitive, aproximativ două treimi sunt în stadii non-metastatice și o treime în stadii metastatice4. Din acest motiv, cancerul mamar, se situează pe primul loc în topul celor mai frecvente 5 tipuri de cancer în randul populatiei feminine. Din punct de vedere al mortalității, cancerul mamar se află pe locul al treilea (dupa cancerul pulmonar și colorectal), cu un procent de 7,15% din totalitatea deceselor cauzate de cancer.

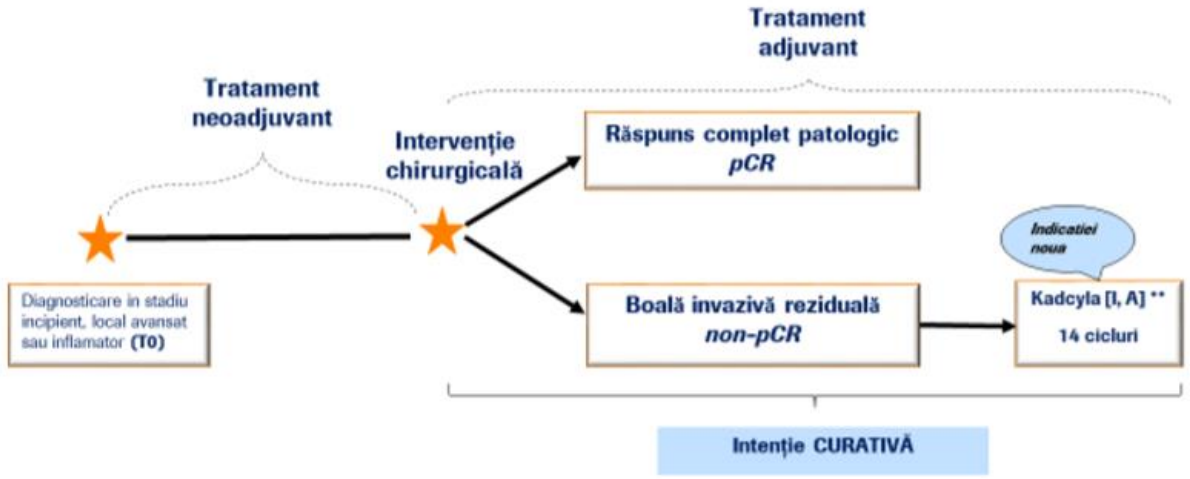


B. Tratamentul actual în România al cancerului mamar HER2 pozitiv non-metastatic (în neoadjuvanță/adjuvanță)

Chirurgia loco-regională, radioterapia (RT) și tratamentul sistemic (chimioterapie, terapie endocrină, terapie țintită anti-HER2) combinate cu măsuri de susținere fac parte din algoritmul standard de tratament pentru cancerul mamar incipient.

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

Algoritm de terapie în cancerul de sân incipient* HER2 pozitiv



*In cazurile HER2+, diagnosticate in stadiu avansat sau inflamator, durata tratamentului neoadjuvant+ adjuvant este de 1 an
**ESMO Guidelines: F. Cardoso. Ann Oncol (2019); 30: 1194-1220

Scopul terapiei sistemice administrate pentru cancerul de sân invaziv non-metastazic este de a reduce riscul de recurență la distanță. În neoadjuvanță, administrarea sistemică de chimioterapice împreună cu terapia țintită anti-HER2, are intenția de a reduce dimensiunea tumorii putând astfel permite o intervenție chirurgicală mai puțin extinsă la sân și/sau axilă (chirurgie conservatoare), dar și posibilitatea de a ajusta tratamentul adjuvant în funcție de rezultatul tratamentului neoadjuvant.

În general, s-au observat rate de Răspuns Complet Patologic (pCR) de aproximativ 40% -60%, iar pacienții care obțin un Răspuns Complet Patologic (pCR) pCR au un prognostic mai favorabil decât cei care au boală invazivă reziduală (non-PCR).

Prin urmare, absența pCR după o terapie neoadjuvantă adecvată, permite identificarea unei populații de pacienți cu risc mai mare de recurență a bolii. Acesta este un cadru clinic în care aplicarea unor terapii mai eficiente ar avea un impact mai mare asupra rezultatelor pacienților cu boală invazivă reziduală și este o zonă de nevoi medicale nesatisfăcute.

Indicații terapeutice conform RCP

Cancer mamar metastazat (CMM)

- Kadcyla, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2pozitiv metastazat sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan, separat sau în asociere. Pacienţii trebuie:
  - să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau

- să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

Cancer mamar incipient (CMI)

➢ Kadcyla (trastuzumab emtansine), ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv incipient, care prezintă boală invazivă reziduală, la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie ţintită HER2.

Rezultate clinice privind beneficiul tratamentului cu Kadcyla

➢ BO27938 (KATHERINE) a fost un studiu clinic randomizat, multicentric, deschis, derulat la 1.486 de pacienţi cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv, cu boală invazivă reziduală (pacienţi care nu obţinuseră răspuns complet patologic [pCR]) la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici axilari după finalizarea terapiei sistemice preoperatorii care a inclus chimioterapie şi terapie ţintită antiHER2. Pacienţii puteau să fi primit mai multe terapii ţintite anti-HER2. Pacienţii au fost trataţi cu radioterapie şi/sau hormonoterapie concomitent cu tratamentul de studiu în conformitate cu ghidurile de pe plan local. Era necesar ca probele tumorale de la nivel mamar să prezinte supraexpresia HER2, definită ca scor 3+ prin IHC sau raport de amplificare prin ISH ≥ 2,0 determinat de un laborator central. Pacienţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a primi trastuzumab sau trastuzumab emtansine. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de stadiul clinic la prezentare (operabil versus inoperabil), statusul receptorilor hormonali, terapia ţintită HER2 administrată preoperator (trastuzumab, trastuzumab în asociere cu un alt agent/alţi agenţi cu acţiune ţintită asupra HER2) şi statusul patologic al ganglionilor limfatici evaluat după terapia preoperatorie. Trastuzumab emtansine a fost administrat intravenos în doză de 3,6 mg/kg în prima zi a fiecărui ciclu de tratament de 21 de zile. Trastuzumab a fost administrat intravenos în doză de 6 mg/kg în prima zi a fiecărui ciclu de 21 de zile. Pacienţii au fost trataţi cu trastuzumab emtansine sau cu trastuzumab până la 14 cicluri, în total, cu excepţia cazurilor de recurenţă a bolii, revocare a consimţământului sau apariţie a toxicităţilor inacceptabile, oricare dintre acestea ar fi survenit prima.

Obiectivul primar de eficacitate al studiului a fost supravieţuirea fără boală invazivă (SFBI). SFBI a fost definită prin intervalul de timp între data randomizării şi prima recurenţă ipsilaterală, recurenţă ipsilaterală locală sau regională a tumorii mamare invazive, recurenţă la distanţă, recurenţă contralaterală a cancerului mamar invaziv sau decesul de orice cauză. Alte obiective au fost SFBI, incluzând apariţia secundară a unui cancer primar non-mamar, supravieţuirea fără boală (SFB), supravieţuirea generală (SG) şi intervalul fără recurenţe la distanţă (IFRD). Majoritatea pacienţilor (76,9%) urmaseră un regim neoadjuvant de chimioterapie care conţinea antraciclină. O proporţie de 19,5% dintre pacienţi au primit şi un alt agent cu

acţiune ţintită antiHER2 pe lângă trastuzumab, în cadrul schemei de terapie neoadjuvantă; 93,8% dintre acești pacienţii au primit pertuzumab. Toți pacienții au primit taxani, ca parte a tratamentului neoadjuvant de chimioterapie.

La pacienţii cărora li s-a administrat Kadcyla s-a observat o îmbunătăţire relevantă clinic şi statistic semnificativă a SFBI, comparativ cu pacienţii la care s-a administrat trastuzumab (RR = 0,50, IÎ 95% [0,39, 0,64], p <0,0001), la o mediană de urmărire de 41 de luni. Ratele estimate ale SFBI la 3 ani au fost de 88,3% în braţul cu trastuzumab emtansine faţă de 77,0% în braţul cu trastuzumab (cu o diferenţă de 11,3% in favoarea braţului cu Kadcyla) 12. În studiul KATHERINE a fost înregistrat un beneficiu constant al tratamentului cu trastuzumab emtansine pentru SFBI la nivelul tuturor subgrupurilor prespecificate evaluate, care confirmă soliditatea rezultatelor globale.

Obictivele secundare, fără a se limita la supravieţuirea fără boală (SFB) sau supravieţuirea generală (OS), au fost în concordanță cu analiza SFBI primară și au arătat beneficiile tratamentului cu Kadcyla în comparație cu Herceptin. Intervalul fără recurenţe la distanţă (IFRD) a fost semnificativ mai mic în grupul Kadcyla decât în grupul Herceptin (HR 0,60; IC 95%: 0,45 până la 0,79; p <0,0003). Analizele pe subgrupuri de pacienţi au arătat un beneficiu constant, indiferent de statusul receptorilor hormonali, gradul de boală invazivă reziduală la intervenția chirurgicală, monoterapia sau blocadă dublă anti-HER2 (trastuzumab si pertuzumab) în regimul neoadjuvant și caracteristicile de bază ale pacientilor. Evenimentele adverse observate în brațul Kadcyla sunt în concordanță cu profilele de siguranță cunoscute din studiile anterioare . Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3 sau mai mare, au fost trombocitopenia (în 5,7% dintre pacienți) și hipertensiunea arterială (la 2,0%) în grupul Kadcyla și hipertensiunea arterială (în 1,2%) și leziuni ale pielii legate de tratamentul radioterapeutic (în 1,0%) pentru grupul în care s-a administrat trastuzumab. Kadcyla a fost în general bine tolerată, toate cele 14 cicluri de terapie atribuită au fost finalizate la 71,4% dintre pacienții care au primit Kadcyla și 81,0% dintre pacienții care au primit Herceptin.

Ghiduri și recomandări internaționale pentru medicamentul DCI trastuzumab emtansine (DC Kadcyla) în cancerul mamar HER2 pozitiv, non-metastatic (în adjuvanţă)

- Agenţia Europeană a Medicamentului a aprobat în anul 2019 Kadcyla ca monoterapie, pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv incipient, care prezintă boală invazivă reziduală, la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie ţintită HER2.
- Ghidul European ESMO pentru cancerul mamar non-metastatic, actualizat în anul 2019, recomandă Kadcyla pentru pacienții cu cancer de sân HER2 pozitiv non-metastatic care au boală invazivă reziduală după finalizarea chimioterapiei neoadjuvante în combinaţie cu terapia anti-HER2, pentru că scade riscul de

recurenţă al cancerului mamar invaziv sau deces cu 50%. Kadcyla are cel mai înalt grad de recomandare acolo unde medicamentul este disponibil. Acest grad înalt atribuit Kadcyla de către experți, se datorează nivelului crescut de evidențe provenite din cel puțin un studiu randomizat mare (cu potențial scăzut de bias) iar gradul mare de recomandare fermă este ca urmare a dovezile clinice privind eficacitatea, aducând astfel un beneficiu substanțial pentru pacienți.

- Consensus-ul de experti de la St. Gallen (2019): majoritatea membrilor comitetul de experti (93,9%) au recomandat ferm Kadcyla pentru femeile cu boală invazivă reziduală după tratamentul neoadjuvant bazat pe regimuri cu trastuzumab sau blocadă duală (trastuzumab si pertuzumab) deoarece s-a redus substanțial riscul de recurență, cu un beneficiu absolut de reducere a riscului de până la 12%12,16. Ghidul german de tratament al cancerului mamar, AGO, recomandă utilizarea Kadcyla, în cazul pacientilor HER2 pozitivi care nu au obtinut răspuns complet patologic în urma unei terapii neoadjuvante (LoE 1b; GR B; AGO +), pe baza dovezilor din studiile clinice controlate și randomizate.
- Ghidul American de Cancer Mamar, NCCN v2. 2020: utilizarea Kadcyla la pacientele cu boală invazivă reziduală (ypT1-4N) sau ypN≥1 sau N+), are recomandare preferată (categoria 1) din partea grupului de experți, indiferent de statusul receptorilor hormonali. Categoria 1 de recomandare se bazează pe dovezi cu un nivel științific înalt, prin consensul unitar al experților NCCN potrivit cărora intervenția medicală este adecvată.

2.2. Nivel de compensare similar

Nivel de compensare similar: Medicamentul cu DCI Trastuzumab emtasine este compensat în baza *H.G. nr. 720/2008, cu modificările și comletările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C2, în Programul național de oncologie, ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv metastazat sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan, separat sau în asociere.* Prin actualizarea protocolului de prescriere a DCI trastuzumab emtasine pentru tratament adjuvant la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv incipient, care prezintă boală invazivă reziduală, la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie ţintită HER 2 se menține același nivel de compensare 100% aferent menținerii în sublista C2, *P3:Programul Național de oncologie.*

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul cu DCI Trastuzumab emtasine este rambursat în **3** state membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie. Conform informațiilor furnizate de către aplicant, aceste state sunt reprezentate de: Estonia, Germania şi Polonia.

3. Concluzie:

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Trastuzumab emtasine** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

4. Recomandari

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările si completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Trastuzumab emtasine** prin includerea pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2-pozitiv incipient, care prezintă boală invazivă reziduală, la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie ţintită HER2.

Raport finalizat la data de: 26.10.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu