



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: Pertuzumabum**

**INDICAȚIE: Cancer mamar incipient**

Data depunerii dosarului	31.10.2018
Numărul dosarului	8637

### **Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere:**

indicat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pentru:

- tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență
- tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Pertuzumabum

1.2. DC: Perjeta

1.3 Cod ATC : L01XC13

1.4 Data eliberării APP : 04.03.2013

1.5 Deținătorul de APP: Roche Registration GMBH Germania (reprezentat în România prin Roche Romania)

1.8. Tip DCI: cunoscut

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

<b>Forma farmaceutică</b>	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Concentrație</b>	420 mg
<b>Calea de administrare</b>	intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie x 1 flacon din sticlă x 14 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 420 mg pertuzumab

1.11. Preț conform Ordinului 1468/2018 actualizat:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	11010,66 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	11010,66 lei

1.12. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Perjeta:

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Cancer mamar incipient - Perjeta este indicat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pentru: ✓ tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență; ✓ tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență;	Doza inițială de încărcare recomandată de pertuzumab este de 840 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe durata a 60 minute, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 420 mg, administrată pe o durată de 30 până la 60 minute. Se recomandă o perioadă de supraveghere de 30 - 60 de minute după terminarea fiecărei perfuzii. Perioada de supraveghere trebuie să se încheie înainte de începerea oricărei perfuzii ulterioare de trastuzumab sau de chimioterapie.	✓ În cazul tratamentului neoadjuvant, Perjeta trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice; ✓ În cazul tratamentului adjuvant, Perjeta trebuie administrat pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima) ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale.



În cazul tratamentului neoadjuvant, Perjeta trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu trastuzumab și chimioterapie, în cadrul schemei de tratament complet pentru cancerul mamar incipient.

În cazul tratamentului adjuvant, Perjeta trebuie administrat în asociere cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antraciline și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

#### *Modificarea dozei*

##### *Pacienți vârstnici*

*Nu au fost observate diferențe generale privind eficiența și siguranța Perjeta la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani și  $< 65$  de ani, cu excepția diareei, care a înregistrat o incidență crescută la pacienții  $\geq 65$  de ani. Nu este necesară ajustarea dozei la populația vârstnică  $\geq 65$  de ani. Sunt disponibile date limitate referitoare la pacienții cu vârsta  $> 75$  de ani.*

##### *Insuficiență renală*



Nu sunt necesare ajustări ale dozelor de pertuzumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se pot face recomandări în ceea ce privește dozele pentru pacienții cu insuficiență renală severă, din cauza datelor limitate de farmacocinetică disponibile.

*Insuficiență hepatică*

*Siguranța și eficacitatea Perjeta la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Nu se pot face recomandări specifice în ceea ce privește dozele.*

*Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea administrării Perjeta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date relevante privind utilizarea Perjeta la copii și adolescenți în indicația de cancer mamar.*

### 1.13. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Pertuzumabum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, în asociere cu trastuzumab și docetaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

Condițiile de rambursare pentru DCI Pertuzumabum, sunt 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 internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare.

Protocolul pentru DCI Pertuzumabum este redat în cele ce urmează:

**„ I. Indicație - prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)**

**Pertuzumab este indicat în asociere cu trastuzumab și taxani (docetaxel/paclitaxel) la pacienții adulți cu **carcinom mamar HER2-pozitiv, avansat (metastatic sau recurent local inoperabil)**, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansată (**prima linie de tratament pentru boala avansată**).**

#### **II. Criterii de includere:**

- pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)
- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau țintit anti-HER2
- FEVS  $\geq$  50%.



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

- sarcină/alăptare;

- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți

- tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puțin 3 săptămâni**, în oricare dintre următoarele situații:

o semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)

o scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40%

o FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de  $\geq 10\%$  sub valorile anterioare tratamentului.

o în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab și trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (**fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului**)

- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.

- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt și tratamentul cu pertuzumab.

- dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorită toxicității specifice a acestuia, de ex toxicitate hematologică sau neuropatie periferică), tratamentul cu Pertuzumab și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

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

**V. Schema terapeutică la trei săptămâni:**

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab este de **840 mg**, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a **60 minute**, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de **420 mg** administrată pe o durată de **30 până la 60 minute**.

Atunci când se administrează cu pertuzumab, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:



- o perfuzie IV cu o doză inițială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală

fie ca

- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

**VI. Prescriptori:** medici din specialitatea Oncologie medicală"

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

### 2.1 Creare adresabilitate pacienți

❖ *pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență reprezintă un grup populațional nou pentru care pertuzumab ca tratament adjuvant și neoadjuvant a demonstrat eficacitate clinică.*

Studiul clinic **NeoSphere** este un studiu clinic de fază II, multinațional, randomizat, controlat, multicentric, în care s-a administrat Perjeta și a fost efectuat la 417 femei adulte cu cancer mamar nou diagnosticat, în stadiu incipient, inflamator sau local avansat, HER2-pozitiv (T2-4d; tumora primară cu diametrul > 2 cm), cărora nu li s-a efectuat anterior tratament cu trastuzumabum, chimioterapie sau radioterapie. Obiectivul primar a fost rata de răspuns patologic complet la nivelul sânului (definit prin absența celulelor tumorale la nivelul sânului). Cele 417 paciente au fost randomizate într-unul dintre următoarele 4 brațe:

A (n=107) Trastuzumabum + docetaxel

B (n=107) Perjeta + trastuzumabum + docetaxel

C (n=107) Perjeta + trastuzumabum

D (n=96) Perjeta + docetaxel

Evaluarea a fost realizată în faza neoadjuvantă. Rata de răspuns patologic complet la nivelul sânului a fost semnificativ superioară în brațul B (45,8%, IC95% [36,1 ; 55,7], p=0,0141) comparativ cu brațul A (29,0%, IC95% [20,6 ; 38,5]) sau cu brațul D (24,0%, IC95% [15,8 ; 33,7], p=0,003). În brațul C, aceasta rata a fost de 16,8% (IC95% [10,3 ; 25,3], p=0,0198). De asemenea, rata de răspuns obiectiv la nivelul tumorii mamare primare a fost mai mare în brațul B (88,1%, IC95% [80,2 ; 93,7]) decât în brațul A (79,8%, IC95% [70,5 ; 87,2]) sau în brațul D (71,4%, IC95% [61,0 ; 80,4]). Această rată a fost de 32,4% (IC95% [23,4 ; 42,3]) în brațul C.



Ratele de răspuns patologic complet au fost similare la pacientele cu boală operabilă, comparativ cu cele cu boală avansată local. Au existat prea puține paciente cu cancer mamar inflamator pentru a formula concluzii ferme, însă rata de răspuns patologic a fost mai mare la cele cărora li s-au administrat Perjeta plus trastuzumabum și docetaxel.

La analiza de 5 ani follow up au fost evaluate ratele de supraviețuire fără progresia bolii, demonstrând 81% pentru brațul A (Hercepin+ docetaxel) versus 86% pentru brațul B (Perjeta+ Herceptin+ docetaxel), precum și cele de supraviețuire fără semne de boală (81% brațul A versus 84% brațul B). De asemenea, pacienții care au obținut răspuns patologic complet (toate brațele de tratament), au avut rate de supraviețuire fără progresia bolii prelungite (85% versus 76%), indicând faptul că răspunsul patologic complet ar putea fi un indicator rapid al rezultatelor de eficacitate pe termen lung.

**BERENICE** este un studiu clinic nerandomizat, deschis, multicentric, multinațional, de faza II, în care au fost înrolați 225 de pacienți cu cancer mamar HER2-pozitiv avansat local, inflamator sau cancer mamar în faza incipientă (tumori primare cu diametrul > 2 cm sau cu ganglioni pozitivi).

Studiul a inclus două grupuri paralele de pacienți. Pacienților considerați potriviți pentru tratamentul neoadjuvant cu trastuzumabum plus chimioterapie pe baza de antraciclină/taxan li s-au administrat înainte de intervenția chirurgicală una din următoarele două scheme:

- A- 4 cicluri de "dose dense" doxorubicina și ciclofosamidă la două săptămâni, urmate de 4 cicluri de Perjeta în asociere cu Herceptin și paclitaxel ;
- B- 4 cicluri de FEC, urmate de 4 cicluri de Perjeta + Herceptin + docetaxel.

După efectuarea intervenției chirurgicale, tuturor pacientelor li s-au administrat intravenos Perjeta și Herceptin la fiecare trei săptămâni, pentru a finaliza un an de tratament. Criteriul final principal de evaluare din studiul clinic BERENICE a fost siguranța la nivel cardiac pe durata tratamentului neoadjuvant din studiu. Unul dintre endpointurile secundare a fost rata de răspuns patologic complet, ce a înregistrat procente de: 61,8% (braț A) și 60,7% (braț B)

**APHINITY** este un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, placebo controlat, de faza III în care au fost înrolați 4804 de pacienți cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv, cărora li s-a excizat tumora primară înainte de randomizare. Pacienții au fost ulterior randomizați pentru a li se administra Perjeta sau placebo, în asociere cu tratament adjuvant cu trastuzumabum și chimioterapie. Investigatorii au ales unul dintre următoarele tratamente de chimioterapie pe baza de antraciline sau pe baza de nonantraciline pentru pacienții individuali:

- 3 sau 4 cicluri de FEC sau 5-fluorouracil, doxorubicina și ciclofosfamida (FAC), urmate de 3 sau 4 cicluri de docetaxel sau 12 cicluri de paclitaxel săptămânal ;
- 4 cicluri de AC sau epirubicina și ciclofosfamida (EC), urmate de 3 sau 4 cicluri de docetaxel sau 12 cicluri de paclitaxel săptămânal ;
- 6 cicluri de docetaxel în asociere cu carboplatin.

La analiza de 4 ani a obiectivului primar, supraviețuirea fără semne de boală invazivă, în populația ITT, s-a observat un procent de 92,3% pentru brațul Perjeta + Herceptin+ chimioterapie versus 90,6% pentru brațul observațional. În analiza subgrupeii de pacienți cu status nodal pozitiv, s-a observat un procent de 23% reducerea riscului de supraviețuire fără semne de boală invazivă, iar pentru subgrupul de pacienți cu receptori hormonali negativi reducerea riscului a fost de 24%.

**TRYPHAENA** este un studiu clinic multicentric, randomizat, de faza II în care au fost înrolate 225 de femei adulte cu cancer mamar HER2-pozitiv avansat local, operabil sau inflamator (T2-4d; tumora primară cu diametrul > 2 cm),



căroră nu li s-a administrat anterior tratament cu trastuzumabum, chimioterapie sau radioterapie. Pacientele au fost randomizate pentru a li se administra una dintre următoarele trei scheme de tratament neoadjuvant înainte de intervenția chirurgicală după cum urmează:

- A: 3 cicluri de FEC, urmate de 3 cicluri de docetaxel, toate administrate simultan cu Perjeta și Herceptin
- B: 3 cicluri de FEC în monoterapie, urmate de 3 cicluri de docetaxel, cu Herceptin și Perjeta administrate simultan
- C: 6 cicluri de TCH (docetaxel, carboplatin și Herceptin) în asociere cu Perjeta.

Criteriul final principal de evaluare în acest studiu a fost siguranța la nivel cardiac pe durata tratamentului neoadjuvant din studiu. Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns patologic complet la nivelul sânului. Ratele de răspuns patologic complet au fost de 61,6% (braț A), 57,3% (braț B) și 66,2% (braț C).

La analiza publicată în anul 2018, se evaluează rezultatele de eficacitate pe termen lung, cu caracter descriptiv, din punct de vedere al supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) cu procente la 3 ani de urmărire de 89% (braț A), 89% (braț B) și 87% (braț C), comparabile pentru utilizarea combinației Perjeta + Herceptin și diferite regimuri de chimioterapie.

## 2.2. Nivel de compensare similar

Actual, medicamentul cu DCI Pertuzumabum este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în *SUBLISTA C* aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%* la SECȚIUNEA C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie.*

În prezent, indicația de rambursare aferentă medicamentului cu DCI Pertuzumabum nu acoperă segmentul populațional *pacienți adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență.*

Pentru soluționarea acestei situații, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a solicitat ANMDMR modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încât medicamentul amintit să fie administrat acestui segment populațional în regim rambursat.

## 2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Conform declarației pe proprie răspundere, DCI Pertuzumabum este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene : Austria, Belgia, Bulgaria, Croatia, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Luxembourg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

## 3. CONCLUZII

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI Pertuzumabum întrunește criteriile de extindere a indicațiilor deja compensate a medicamentelor, prin actualizarea protocolului de prescriere.





#### 4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Pertuzumabum, astfel încât medicamentul să se administreze ca :

- *tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență;*
- *tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență.*

Raport finalizat in data de 27.11.2019

**Director DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**