



**MINISTERUL SĂNĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

---

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: LAPATINIBUM**

#### **INDICAȚIE:**

**TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU NEOPLASM MAMAR, ALE CĂROR TUMORI EXPRIMARE HER2 (ErbB2) ÎN EXCES: ÎN ASOCIERE CU CAPECITABINA, LA PACIENȚII CU NEOPLASM MAMAR AVANSAT SAU METASTATIC, PROGRESIV ÎN URMA UNOR TERAPII ANTERIOARE, CARE TREBUIE SĂ FI INCLUS ANTRACICLINE ȘI TAXANI ȘI TERAPIE CU TRASTUZUMAB, ÎN CONTEXT METASTATIC**

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Data depunerii dosarului | 22.06.2017 |
| Număr dosar              | 22542      |

**PUNCTAJ: 70**

---



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LAPATINIBUM

1.2. DC: TYVERB

1.3. Cod ATC: L01XE07

1.4. Data eliberării APP: 10.06.2008

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Marea Britanie

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Forma farmaceutică    | Comprimate filmate  |
| Concentrația          | 250 mg  |
| Calea de administrare | orală   |
| Mărimea ambalajului   | Flacon din PEID cu sistem de închidere securizat x 140 comprimate filmate |

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed martie 2017

|   |             |
|---|-------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj              | 8172.08 lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 58.37 lei   |

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Tyverb [1]

| Indicație  | Doza recomandată   | Durata medie a tratamentului |
|--|--|------------------------------|
| Tyverb este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces:<br>• în asocieră cu capecitabina, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic | Lapatinib - 1250 mg (5 cpr) o dată pe zi, continuu.<br>Capecitabină - 2000 mg/m <sup>2</sup> și zi, administrată în 2 prize, la 12 ore distanță, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile | Tratament cronic             |

### Evenimente cardiace

- Întreruperea administrării medicamentului lapatinib la pacienții cu simptome asociate unei scăderi a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), de gradul 3 NCI CTCAE (Criteriile de Terminologie Comună ale Institutului Național de Cancer pentru Evenimente Adverse) sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului,
- Tyverb poate fi readministrat, în doză mică (750 mg/zi atunci când este administrat cu trastuzumab, 1000 mg/zi atunci când este administrat cu capecitabină sau 1250 mg/zi atunci când este administrat cu un inhibitor de aromatază) după cel puțin 2 săptămâni și dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic.

Pneumopatie interstițială / pneumonită -administrarea Tyverb trebuie oprită definitiv la pacienții care au simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare.

### Diareea

- Administrarea Tyverb trebuie întreruptă la pacienții cu diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare).
- Administrarea Tyverb poate fi reluată într-o doză mai mică (scăzută de la 1000 mg/zi la 750 mg/zi, de la 1250 mg/zi la 1000 mg/zi sau de la 1500 mg/zi la 1250 mg/zi) când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin.



- *Administrarea Tyverb trebuie oprită definitiv la pacienții cu diaree de gradul 4 NCI CTCAE.*

#### Alte toxicități

- *Oprirea sau întreruperea temporară a administrării de Tyverb poate fi luată în considerare atunci când un pacient dezvoltă toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE.*
- *Administrarea poate fi reinițată, atunci când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic, fie cu 1000 mg/zi în cazul administrării în asociere cu trastuzumab, 1250 mg/zi în cazul administrării cu capecitabină sau 1500 mg/zi în cazul administrării cu un inhibitor de aromatază.*
- *Dacă toxicitatea reapare, atunci Tyverb trebuie reinițat cu o doză mai mică (750 mg/zi atunci când este administrat în asociere cu trastuzumab, 1000 mg/zi atunci când este administrat cu capecitabină sau 1250 mg/zi atunci când este administrat cu un inhibitor de aromatază).*

#### Insuficiența renală

- *insuficiență renală ușoară până la moderată - nu este necesară ajustarea dozei*
- *insuficiență renală severă - se recomandă prudență, întrucât nu există experiență cu Tyverb la această grupă.*

#### Insuficiența hepatică

- *tratamentul cu Tyverb trebuie întrerupt dacă modificările funcției hepatice sunt severe, iar pacienții nu trebuie să fie retrațați*
- *administrarea de Tyverb la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență, având în vedere expunerea crescută la medicament.*
- *nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică*

#### Vârștnici

- *datele privind administrarea de Tyverb/capecitabină și Tyverb/trastuzumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani sunt limitate,*
- *într-un studiu clinic de fază III cu Tyverb în asociere cu letrozol, din numărul total al pacienților cu neoplasm mamar metastatic cu receptori hormonalni prezenți (Populația cu intenție de tratament N=642), 44% au avut  $\geq 65$  ani,*
- *în general, nu au fost observate diferențe privind eficacitatea și siguranța asocierii Tyverb cu letrozol între acești pacienți și pacienții  $< 65$  ani.*

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea utilizării Tyverb la copii și adolescenți cu vârsta de sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu există disponibile date.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. HAS**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial la data de 16 iulie 2008 raportul de evaluare [2] pentru medicamentul lapatinib, indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces, în asociere cu capecitabina, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

La data publicării raportului de evaluare emis de HAS, pentru tratamentul neoplasmului mamar metastatic se foloseau: terapia hormonală, agenții citotoxici și anticorpul monoclonal trastuzumab.

#### **Analiza informațiilor disponibile privind eficacitatea și siguranța medicamentului lapatinib**

În sprijinul cererii de înregistrare, producătorul a depus 4 studii clinice:

- 2 studii clinice de fază II EGF20008 și EGF20002 în care a fost evaluată eficiența și rata de răspuns a monoterapiei cu lapatinib la pacienții diagnosticați cu neoplasm mamar metastatic care prezentau



exprimarea în exces a HER2 (indicație *off-label*),

- un studiu clinic de fază II EGF 105084 în care se evalua eficacitatea monoterapiei cu lapatinib asupra metastazelor cerebrale la 241 de pacienți tratați anterior cu trastuzumab și radioterapie cranială; rezultatele obținute au sugerat că lapatinib a determinat o reducere a volumului metastazelor cerebrale dar în lipsa unui braț comparator, studiul nu a fost validat. În plus acest studiu a evaluat monoterapia cu lapatinib care nu a făcut obiectul autorizării în vederea punerii pe piață. Agenția Europeană a Medicamentelor a solicitat un studiu versus un comparativ activ (trastuzumab) pentru a stabili eficacitatea lapatinibului. Rezultatele acestui studiu nu au fost prezentate în raportul de evaluare emis de autoritățile franceze,
- un studiu farmaco-epidemiologic retrospectiv bazat pe înregistrările colectate din spitale de la 198 de pacienți, care a avut ca obiectiv principal descrierea schemei terapeutice utilizate la pacienții diagnosticați cu neoplasm mamar și tratați cu lapatinib, în baza unei autorizații temporare de utilizare. Studiul nu a fost luat în considerare de către Comisie deoarece:
  - centrele și pacienții care au participat la studiu nu au putut fi identificați,
  - nu s-a obținut nicio informație referitoare la supraexpresia oncoreceptorului HER2 sau la medicamentele administrate pe parcursul studiului,
- un studiu clinic de fază III, EGF100151 realizat în vederea comparării eficacității și siguranței medicamentului lapatinib (Tyverb) în asociere cu capecitabina (Xeloda) versus capecitabina în monoterapie, în linia a doua terapeutică, pentru 399 de pacienți cu cancer de sân avansat sau metastatic cu exprimare în exces a ErbB2, naivi la tratamentul oncologic.

Acest studiu a stat la baza evaluării medicamentului lapatinib în prezentul raport.

Studiul clinic EGF100151 a fost randomizat cu desgn deschis, care a înrolat 399 femei (198 în brațul lapatinib+capecitabină și 201 în brațul capecitabinei).

**Criterii de includere:**

- ✓ cancer mamar avansat sau metastatic invaziv, stadiu IIIb sau IIIc (cu tumori T4), sau stadiu IV, confirmat histologic,
- ✓ supraexpresia ErbB2
- ✓ cancer progresiv sau care a recidivat la 6 luni după întreruperea tratamentului adjuvant care a inclus antracicline, taxani și trastuzumab,
- ✓ scor ECOG 0 sau 1,
- ✓ speranța de viață  $\geq$  12 săptămâni.

**Obiectivul principal:** durata până la progresia bolii, definită ca perioada de timp cuprinsă între randomizare și progresia bolii sau deces datorat cancerului a fost determinată prin metode imagistice de către specialiști care nu au cunoscut tratamentul administrat și de către investigatori.

**Analiza statistică, conform protocolului studiului:**

- studiul a debutat în 29 martie 2004,
- înrolarea a 528 pacienți (264 în fiecare braț) în vederea înregistrării a 266 de evenimente (progresia bolii sau deces datorat cancerului) pentru analiza finală; includerea pacienților a fost oprită în 3 aprilie 2006, când, ca urmare a rezultatelor privind progresia bolii obținute din analiza intermediară, pacienții din brațul capecitabină au putut trece în brațul lapatinib+capecitabină,
- o creștere cu 50% a valorii mediane a timpului până la progresie cu presupunerea unei durate de 4.5 luni (valoare mediană) și 3 luni în brațul capecitabină, cu o putere de 90% și eroare de tip I de 0.05,



- o o primă analiză intermediară (15 noiembrie 2005), după înregistrarea a 133 de evenimente constatate de investigatori sau 114 evenimente determinate de comisia independentă; limita a fost trasată la 0.0014 în protocol, conform metodei O'Brien-Fleming, durata până la progresia bolii fiind determinate de un comitet independent,
- o a doua analiză, cea finală s-a realizat după înregistrarea a 266 de evenimente.

**Obiective secundare:**

- supraviețuirea globală,
- supraiețuirea fără progresia bolii,
- rata de răspuns general (procentul pacienților care prezintă răspuns complet sau parțial),
- durata de răspuns,
- calitatea vieții pacientului evaluată conform scale Q-TwiST,
- rata beneficiului clinic definită ca proporția pacienților care prezintă un răspuns obiectiv sau patologie stabilă timp de 24 săptămâni.

90% dintre pacienții înrolați au fost tratați anterior cu taxani, antracicline și trastuzumab.

Durata mediană a tratamentului a fost de 9.7 săptămâni pentru brațul capecitabină comparativ cu 19 săptămâni, în brațul lapatinib+capecitabină.

**Rezultatele privind obiectivul principal:**

- prima analiză intermediară – durata mediană a progresiei bolii a fost 36.9 săptămâni în brațul lapatinib + capecitabina versus 19.7 săptămâni în brațul capecitabină (HR=0.51, 95%CI [0.35-0.74], p=0.00016),
- la finalul studiului
  - mediana timpului până la progresia bolii a fost 27.1 săptămâni în brațul lapatinib+capecitabină versus 18.6 săptămâni în brațul capecitabinei (HR=0.57, 95%CI [0.43-0.77], p=0.00013),
  - investigatorii au evaluat mediana timpului până la progresia bolii fiind de 23.9 săptămâni în brațul cu lapatinib și 18.3 săptămâni în brațul capecitabinei (HR=0.72, 95%CI [0.56-0.92], p=0.0076),

**Rezultatele pentru obiectivele secundare:**

- supraviețuirea globală – nu au fost observate diferențe între brațele de tratament,
- supraviețuirea fără progresia bolii (valoare mediană)
  - 36.7 săptămâni în brațul lapatinib + capecitabină versus 17.9 săptămâni în brațul capecitabină (HR=0.47, 95%CI [0.33-0.67], p=0.00002),
  - la finalul studiului, 27,1 săptămâni pentru grupul lapatinib+capecitabină versus 17.6 săptămâni în grupul capecitabină (HR=0.55, 95%CI [0.41-0.74], p=0.00003),
- rata de răspuns global
  - la analiza intermediară nu s-a constatat o diferență între brațe,
  - la finalul studiului, rata a fost de 24% în grupul lapatinib+capecitabină și 14% în grupul capecitabină,
- durata mediană până la răspuns – 32,1 săptămâni în brațul lapatinib+capecitabină versus 30.6 săptămâni în brațul capecitabină, la finalul studiului,
- calitatea vieții – scorul Q-TwiST a fost mai bun cu 7 săptămâni în brațul lapatinib+capecitabină comparativ cu brațul capecitabine (p=0.001),
- rata beneficiului clinic la finalul studiului:
  - 29% în brațul lapatinib+capecitabină versus 17% în brațul capecitabină (p=0.008), conform analizei comisiei independente,



- 37% în brațul lapatinib+capecitabină versus 21% în brațul capecitabină (p=0.001), conform evaluării investigatorilor.

Principalele **evenimente nedorite** observate în grupul lapatinib + capecitabină versus capecitabină prezentat au fost:

- o diaree (65% vs.40%),
- o eritrodisestesia palmo-plantară (53% vs. 51%),
- o emeză (44% vs.43%),
- o eczeme (28% vs. 14%),
- o astenie (23% vs. 25%).

52% dintre pacienți au fost raportat evenimente adverse de grad 3-4, în brațul lapatinib+capecitabină comparativ cu 46% din brațul capecitabină. Cele mai comune reacții adverse au fost:

- o diaree de grad 3 (13% vs. 10%),
- o eritrodisestesia palmo-plantară de grad 3 (12% vs. 14%).

28 din 198 de pacienți tratați cu lapatinib+capecitabină au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse (în special diaree) comparativ cu 29 din 191, în brațul capecitabină.

7 pacienți care au primit lapatinib+capecitabină au raportat scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng, comparativ cu 2 pacienți în brațul capecitabină. Nu a fost înregistrat niciun deces.

### **Concluzii. Beneficiul terapeutic actual**

Valoarea mediană a supraviețuirii pacienților cu neoplasm metastatic mamar este 18-36 luni. În 30% dintre cazuri se constată supraexprimarea receptorilor HER2, factor de prognostic slab în cancerul de sân, afecțiune care pune viața în pericol.

Raportul beneficiu/risc este considerabil pentru lapatinib administrat în asocieră cu capecitabina, prin urmare Comisia a considerat că beneficiul terapeutic pentru lapatinib administrat în dubla terapie, împreună cu capecitabina este **important** în neoplasmul mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

În absența de noi date privind durata până la progresia bolii pentru un profil de siguranță acceptabil și lipsa unui efect demonstrabil pentru supraviețuirea globală, Comisia a clasificat **beneficiul terapeutic adițional drept moderat (ASMR III)**.

### **2.2. NICE**

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a evaluat medicamentul Lapatinibum numai pentru indicația: „*în asocieră cu un inhibitor de aromatază la femeile cu boală metastatică cu receptori hormonal prezenți, aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.*”

### **2.3. SMC**

Rambursarea medicamentului lapatinib administrat în asocieră cu capecitabină pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic **nu a fost acceptat în vederea rambursării** de autoritatea competentă din Scoția [3].

Durata mediană până la progresia bolii pentru lapatinib și capecitabină a fost semnificativ mai mare comparativ cu monoterapia cu capecitabină dar diferența în ceea ce privește supraviețuirea globală



nu a fost semnificativă. Compania producătoare nu a depus o analiză economică suficient de robustă pentru a convinge experții SMC și, în final, justificarea costului tratamentului comparativ cu beneficiile prezentate nu a fost satisfăcătoare pentru experții scoțieni.

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață pentru Tyverb a precizat că intenționează să redepună dosarul în vederea reanalizei tehnice.

#### **2.4. IQWIG/G-BA**

Medicamentul Laptinib a fost autorizat pentru punerea pe piață prin procedură centralizată înainte de anul 2011, când a fost reglementat ca toate medicamentele să fie evaluate de Comitetul Federal Comun (GBA) și Institutul pentru Calitate și Excelență în Sănătate (IQWIG) în vederea determinării beneficiului suplimentar. În baza deciziei emise de GBA va fi negociat prețul de rambursare al medicamentelor în Germania.

Lapatinib nu a fost evaluat în acest sens, procedura nefiind necesară la momentul rambursării inițiale. Medicamentul este rambursat în procent de 100% în Germania.

### **3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE**

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Lapatinib este rambursat în 24 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Cipru, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Ungaria.

### **4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI CALCULUL COSTULUI TERAPIEI**

Ghidul clinic ESMO publicat în anul 2016 [4] recomandă următoarele opțiuni terapeutice în neoplasmul mamar avansat HER2+:

- ❖ prima linie terapeutică pentru neoplasmul mamar metastatic HER2+, la pacienții care au primit un tratament anterior (adjuvant, la care intervalul fără progresia bolii este > 12 luni) sau la cei netratați cu trastuzumab:
  - chimioterapie + trastuzumabum (asociere considerată terapeutic superioară în termeni de SFP și SG comparativ cu **chimioterapie + lapatinib**)- nivel de evidență IA;
  - chimioterapie + trastuzumab și pertuzumab este standardul terapeutic de primă linie pentru pacienții netratați anterior cu anti-HER2 (asocierea și-a demonstrat superioritatea față de chimioterapie + trastuzumab în ceea ce privește supraviețuirea globală- nivel de evidență I grad de recomandare A;
  - după tratament cu anti-HER2, asocierea chimioterapie + trastuzumab + pertuzumab este o alternativă terapeutică importantă pentru linia I- nivel de evidență I grad de recomandare A;
  - nu există informații în sprijinul utilizării dublei blocaje trastuzumab + pertuzumab și chimioterapie după progresia bolii, de aceea se recomandă ca acest tratament cu 3 medicamente nu trebuie recomandat în afara cadrului studiilor clinice, dacă boala avansează;
  - asocierea chimioterapie + trastuzumab + pertuzumab se poate utiliza și după prima linie de tratament la pacienții diagnosticați cu cancer mamar metastatic HER2+ - opinia experților;
- ❖ după terapia de primă linie cu trastuzumab, trastuzumab emtansin, administrat în a doua linie de tratament, a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu alte terapii HER2 (lapatinib +



capecitabină sau alt tratament ales)-nivel de evidență IA; se recomandă administrarea trastuzumab emtansin la pacienții care au înregistrat progresia bolii după cel puțin un regim terapeutic cu trastuzumab, datorită beneficiului terapeutic privind SG,

- ❖ lipsesc informații referitoare la utilizarea T-DM1 după dubla blocadă cu trastuzumab + pertuzumab;
- ❖ după progresia bolii post-trastuzumab, combinația trastuzumab + lapatinib reprezintă o alternativă de tratament pentru unele categorii de pacienți; lipsesc datele privind utilizarea acestei asocieri după progresia bolii post-pertuzumab sau după T-DM1 – nivel de evidență 1, grad de recomandare B;
- ❖ în neoplasmul mamar metastatic HER2+ care a recidivat după terapia adjuvantă antiHER2 se vor utiliza alte opțiuni terapeutice anti-HER2, dacă acestea nu sunt contraindicate (alegerea rămâne la latitudinea medicului specialist); în prezent nu există o ordine prestabilită de utilizare a acestor tratamente- nivel de evidență IB,
- ❖ informații referitoare la componenta chimioterapică a tratamentului în cancerul mamar metastatic HER2+:
  - trastuzumab + vinorelbina sau un taxan, reprezintă alternativa de primă linie, dacă nu se utilizează pertuzumab – nivel de evidență I, grad de recomandare A;
  - trastuzumab + alți agenți chimioterapici – nivel de evidență II grad de recomandare A;
  - în linii terapeutice ulterioare - trastuzumab + alți agenți chimioterapici care includ, dar nu sunt limitați la – vinorelbina (dacă nu a fost administrată în linia I), taxani (dacă nu au fost administrați ca primă linie), capecitabină, eribulin, antracicline lipozomale, platinium, gemcitabină, cyclofosfamidă + metotrexat;
  - agenți chimioterapici (docetaxel – nivel de evidență I, grad de recomandare A; paclitaxel – nivel de evidență I, grad de recomandare B) în asocieri cu dubla blocadă trastuzumab + pertuzumab; alte asocieri posibile – vinorelbina (II A), nab-paclitaxel (II B) și capecitabină (II A);
- ❖ la pacienții diagnosticați cu neoplasm mamar local avansat sau metastatic HER2+ care au dezvoltat metastaze cerebrale:
  - ✓ terapia sistemică nu trebuie modificată – nivel de evidență I, grad de recomandare C;
  - ✓ dacă, la nivelul SNC, este singurul loc în care boala a metastazat, asocierea chimioterapiei la terapia locală nu modifică evoluția bolii se recomandă reluarea tratamentului anti-HER2 cu trastuzumab, dacă acesta a fost întrerupt – nivel de evidență I, grad de recomandare C.

În ghidul clinic american publicat în anul 2016 de NCCN [5] tratamentul neoplasmului mamar avansat HER2+ se realizează după cum urmează:

- ✚ tratament adjuvant cu trastuzumab pentru neoplasmul mamar cu tumora extinsă în ganglionii limfatici axiali; trastuzumab poate fi administrat și dacă tumora nu a atins ganglionii limfatici și este  $\geq 1$  cm – recomandare categoria 1;
- ✚ trastuzumab se administrează în mod optim, simultan cu paclitaxel (în cadrul terapiei cu doxorubicin+ciclofosfamidă) pe o perioadă de un an;
- ✚ un regim terapeutic cu pertuzumab poate fi administrat preoperator la pacienții cu neoplasm mamar incipient HER2+ stadiu  $\geq T2$  sau  $\geq N1$  pertuzumab poate fi administrat și ca tratament adjuvant;
- ✚ trastuzumab emtansin se va utiliza dacă se înregistrează progresia bolii;
- ✚ terapii de elecție:





- antraciclina (doxorubicină) + ciclofosamidă urmate de paclitaxel + trastuzumab ± pertuzumab; se menționează că trastuzumab asociat cu o antraciclina generează toxicitate cardiacă semnificativă; se recomandă evitarea utilizării concomitente a trastuzumab+pertuzumab+antraciclina,
  - docetaxel + carboplatin + trastuzumab ± pertuzumab,
- + alte scheme terapeutice:
- doxorubicină + ciclofosamidă urmate de paclitaxel + trastuzumab ± pertuzumab,
  - docetaxel + ciclofosamidă + trastuzumab,
  - fluorouracil + epirubicin + ciclofosamidă urmate de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab,
  - fluorouracil + epirubicin + ciclofosamidă urmate de paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab,
  - paclitaxel + trastuzumab, pentru pacienții cu risc scăzut, stadiul I, mai ales pentru cei neeligibili pentru alte tratamente standard adjuvante, datorită comorbidităților prezente,
  - pertuzumab + trastuzumab + docetaxel urmate de fluorouracil+epirubicin+ciclofosamidă,
  - pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel urmate de fluorouracil+epirubicin+ciclofosamidă.

Opțiuni terapeutice în neoplasmul mamar recurent sau metastatic:

- ❖ asocieri de chimioterapice
  - ✓ ciclofosamidă + doxorubicină + fluorouracil,
  - ✓ fluorouracil + epirubicină + ciclofosamidă,
  - ✓ doxorubicină + ciclofosamidă,
  - ✓ epirubicină + ciclofosamidă,
  - ✓ ciclofosamidă + metotrexat + fluorouracil,
  - ✓ docetaxel + capecitabină,
  - ✓ gemcitabină + paclitaxel,
  - ✓ gemcitabină + carboplatin,
  - ✓ paclitaxel + bevacizumab (conform rezultatelor din studii clinice bevacizumab în asociere cu agenți chimioterapici de linia I sau a II-a ameliorează modest perioada până la progresia bolii și ratele de răspuns dar nu și SG; asocierea bevacizumab + paclitaxel are efect optim în ceea ce privește progresia bolii),
- ❖ medicamente de primă linie în neoplasmul mamar HER2+:
  - pertuzumab + trastuzumab + docetaxel – categoria 1,
  - pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel,
- ❖ alte scheme de tratament în patologia HER2+, după progresia bolii:
  - trastuzumab emtansin,
  - trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin,
  - trastuzumab + docetaxel,
  - trastuzumab + vinorelbină,
  - trastuzumab + capecitabină,
- ❖ tratamentul în patologia HER2+, după expunerea la trastuzumab:
  - trastuzumab emtansin,
  - **lapatinib + capecitabină,**
  - trastuzumab + capecitabină,
  - trastuzumab + lapatinib (fără terapie citotoxică),



- trastuzumab + alte medicamente.

### Costul terapiei

Solicitantul a propus trastuzumabum emtansine ca medicament comparator. Trastuzumabum emtansine respectă definiția comparatorului, conform O.M.S. 861/2014 în vigoare.

#### Lapatinibum

**Tyverb 250mg (Novartis Europharm Limited- Marea Britanie)** este condiționat în flacon din PEID cu sistem de închidere securizat x 140 comprimate filmate și are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 8172.08 lei (58.37 lei/cpr).

Conform indicațiilor din RCP, doza recomandată de Tyverb este 1250 mg (5 comprimate) o dată pe zi, continuu. Doza recomandată de capecitabină este de 2000 mg/m<sup>2</sup> și zi, administrată în 2 prize, la 12 ore distanță, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile.

Calculul costului anual al terapiei cu lapatinib este: 106 233, 4 lei/an (58.37 lei/cpr.x 5 cpr./zi x 7zile/săpt. X 52 săpt.).

Capecitabina, în funcție de DAPP și de modul de condiționare se găsește pe piață la prețuri diferite.

În vederea analizei costului anual al dublei terapii lapatinib + capecitabină am ales din Canamed în vigoare, genericul cu cel mai mic preț pe comprimat:

- 150 mg - >1.14 lei/cpr. (DAPP: Glenmark, Zentiva, Fresenius Kabi, Romastru, Accord, Teva),
- 500 mg - >1.87 lei/cpr. (DAPP: Actavis, Accord).

Costul anual al terapiei cu capecitabină pentru un pacient adult cu înălțimea medie de 175 cm, greutatea de 70 kg și suprafața corporală de 1,85 m<sup>2</sup> este:

- capecitabină 150 mg: 7182 lei/an (2000 mg x 1,85 m<sup>2</sup>/150 mg/cpr. x 1.14 lei/cpr. x 14 zile/ciclu x 18 cicluri/an),
- capecitabină 500mg: 3769.92 lei/an (2000 mg x 1,85 m<sup>2</sup>/500 mg/cpr. x 1.87 lei/cpr. x 14 zile/ciclu x 18 cicluri/an),

Costul anual al dublei terapii **trastuzumab + capecitabină: 110 002.62 lei /an** (capecitabină 500 mg) respectiv **113 415.4 lei/an** (capecitabină 150 mg).

#### Trastuzumabum emtansinum

**Kadcyla 100mg și 160 mg (Roche Registration Limited – Marea Britanie)** este condiționat în flacoane cu capacitatea de 15 ml respectiv 20 ml din sticlă tip I, închise cu dop din cauciuc butilic laminat cu fluororezină, de culoare gri sigilat cu sigiliu din aluminiu capac flip-off din plastic de culoare albă respectiv violet care au prețurile cu amănuntul maximale cu TVA 7548.95 lei (100 mg) și 12035.18 lei (160 mg).

Conform RCP-ului, doza recomandată de trastuzumabum emtansinum este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile).

Costul anual al tratamentului cu trastuzumab emtansine este: **407643.3 lei/an** respectiv **352 514.34 lei/an** (3.6 mg/kg x 70 kg= 252 mg trastuzumab emtansine, adică 3 flacoane de 100 mg la 3 săptămâni = 7548.95 lei/flc. x 3 flc.x 18 ciclurisau 1 flacon de 100 mg și unul de 160 mg la 3 săptămâni=(7548,95lei/flc.+12035.18 lei/flc)x 18).

Din compararea costurilor anuale ale terapiilor se observă că **lapatinib în asociere cu capecitabina** produce **economii bugetare** (impact bugetar negativ cuprins între 68.8% și 72,18%).



### 5. Punctajul obținut

| Criterii de evaluare   | Punctaj          | Total |
|--|------------------|-------|
| <b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>  |                  |       |
| 1.1.HAS - BT important   | 15               | 15    |
| <b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>   |                  |       |
| 2.1.NICE – nu a fost evaluat<br>SMC–nu recomandă rambursarea   | 0                | 0     |
| 2.2. IQWIG/GBA – nu a fost evaluat   | 0                | 0     |
| <b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 24 țări</b>                                     | 25               | 25    |
| <b>4. Costul terapiei</b>  |                  |       |
| Tratamentul cu lapatinib și capecitabină are un impact bugetar negativ, comparativ cu trastuzumabum emtansinum | 30               | 30    |
| <b>TOTAL PUNCTAJ</b>   | <b>70 puncte</b> |       |

### 6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Lapatinibum întrunește punctajul de **admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

### 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Lapatinib indicat:  
„în tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces, în asociere cu capecitabina, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic”.

### 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Tyverb 250 mg comprimate filmate, versiunea aprobată în 10 iunie 2013;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Tyverb 250 mg, comprimé pelliculé, Avis CT 5358 du 16 July 2008;
3. Scottish Medicines Consortium, Lapatinib 250 mg film-coated tablets (Tyverb) SMC no. 526/ 9 February 2009;
4. Cardoso F, Costa A., Norton L. et al., ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), Annals of Oncology/00:1-18, 2014, modificat și completat în decembrie 2016, ABC3,
5. National Comprehensive Cancer Network, Breast Cancer, version 2.2016.

Șef DETM  
Dr. Vlad Negulescu