



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRASTUZUMABUM

INDICAȚIE:

TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU ADENOCARCINOM GASTRIC METASTAZAT HER2 POZITIV SAU A JONCȚIUNII GASTROESOFAGIENE, CĂRORA NU LI S-A ADMINISTRAT ANTERIOR TRATAMENT ÎMPOTRIVA CANCERULUI PENTRU BOALA LOR METASTATICĂ, ÎN ASOCIERE CU CAPECITABINĂ SAU 5-FLUOROURACIL ȘI CISPLATINĂ

Data depunerii dosarului	29.06.2017
Număr dosar	27797

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Trastuzumabum

1.2. DC: Herceptin

1.3. Cod ATC: L01XC03

1.4. Data eliberării APP: -

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration Limited, Marea Britanie, reprezentanța din România

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	150 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon de 15 ml din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc butilic laminat cu film de fluoro-rezină care conține 150 mg trastuzumab

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2368.44 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2368.44 lei

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

Indicații	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Neoplasm gastric și adernocarcinom de joncțiune eso-gastrică Herceptin în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric metastazat HER2 pozitiv sau a joncțiunii gastroesofagiene, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică. Herceptin trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric metastazat (CGM), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat SISH sau FISH sau un scor IHC 3+. Trebuie utilizate metode de testare precise și validate	Doză inițială: 8mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere, la 3S: 6mg/kg greutate corporală, începând la 3S după administrarea dozei de încărcare.	Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

s - săptămâna

Reducerea dozei

- nu s-au efectuat reduceri ale dozei de Herceptin în cursul studiilor clinice,
- pacienții pot continua tratamentul în timpul perioadelor de mielosupresie reversibilă indusă de chimioterapie, dar în tot acest timp trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea complicațiilor neutropeniei,
- dacă procentul fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată insuficiența cardiacă congestivă simptomatică (ICC), trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în



care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și trebuie monitorizați ulterior.

Omiterea dozelor

- o dacă pacientul a omis administrarea unei doze de Herceptin, în interval de o săptămână sau mai puțin, atunci doza uzuală de întreținere (schema terapeutică săptămânală: 2 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 6 mg/kg) trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la ciclul următor planificat; următoarele doze de întreținere trebuie administrate după 7 zile, în cazul schemei terapeutice săptămânale, sau după 21 de zile, în cazul schemei terapeutice la trei săptămâni.
- o dacă pacientul a omis administrarea unei doze de Herceptin pentru un interval de timp mai mare de o săptămână, medicamentul trebuie să se administreze în doză de reîncărcare, în aproximativ 90 minute (schema terapeutică săptămânală: 4 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 8 mg/kg), cât mai curând posibil. Următoarele doze de întreținere de Herceptin (schema terapeutică săptămânală: 2 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 6 mg/kg) trebuie administrate după 7 zile, în cazul schemei terapeutice săptămânale sau după 21 de zile, în cazul schemei terapeutice la trei săptămâni.

Grupe speciale de pacienți Nu au fost efectuate studii specifice de farmacocinetică la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Într-o analiză populațională a farmacocineticii, vârsta și insuficiența renală nu au afectat cinetica trastuzumab.

Copii și adolescenți Herceptin nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

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 11 mai 2016 raportul de evaluare [2] pentru trastuzumab, indicat în asocieră cu capecitabină sau 5-fluorouracil și cisplatină pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric metastazat HER2 pozitiv sau a joncțiunii gastroesofagiene, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Necesitatea medicală

În 2012, neoplasmul gastric ocupa în Franța locul 13 ca incidență a cancerelor, cu 6 556 de cazuri noi, și locul 8 ca mortalitate, cu 4 411 decese. Se consideră că infecția cu *Helicobacter pylori* este responsabilă pentru aproape 80% dintre cancerul gastric, iar reducerea incidenței acestui tip de cancer observată în țările occidentale în ultimii 30 de ani pare a fi pusă pe seama reducerii incidenței infecțiilor cu *H. pylori*, precum și modificării obiceiurilor alimentare (refrigerarea alimentelor, reducerea consumului de sare, consumul de fructe și legume proaspete ...).

Spre deosebire de cancerul gastric, incidența adenocarcinoamelor de joncțiune eso-gastrică este în creștere. Incidența cancerului gastric este mai ridicată în rândul persoanelor în vârstă de peste 65 de ani (61% dintre cazurile diagnosticate) și în rândul bărbaților (66% dintre cazuri).

Este un neoplasm cu prognostic intermediar. Supraviețuirea relativă la 5 ani este de 59% pentru formele localizate, de 21% pentru formele loco-regionale și de 2% pentru formele metastazate. Cancerul proximal are un prognostic mai puțin bun decât cancerul distal.

Supraexprimarea și/sau amplificarea genei HER2 (factor de creștere epidermal uman) a fost observată în 12 până la 27% din cazuri în funcție de localizarea tumorii. Posibilul rol prognostic al acestei



supraexpresii nu a fost clar stabilit. În Franța 648 dintre pacienți au beneficiat de screening pentru HER2 în pe parcursul anului 2012 și 21% dintre tumorile gastrice au fost HER2 pozitive.

Din anul 2011 tratamentul standard al adenocarcinomului metastatic de stomac sau de la nivelul joncțiunii esogastrice HER2+ (corespunzător unei supraexpresii HER2 definită prin ICH2+ confirmată prin FISH+ sau SISH+ ori prin ICH3+) este reprezentat de chimioterapie (bi sau triterapie cu: cisplatină, 5-FU, capecitabină) asociată cu trastuzumab (terapie la țintă).

Medicamente comparator, relevante din punct de vedere clinic în practica medicală din Franța

Conform recomandărilor din Franța (TNCD), Europa (ESMO) și Statele Unite ale Americii (NCCN), tratamentul neoplasmelor gastrice și de joncțiune esogastrică avansate local sau metastazate constă în administrarea unei chimioterapii de primă linie (biterapie sau triterapie pe bază de: cisplatină, 5-FU, docetaxel, epirubicină, capecitabină) asociată cu o terapie țintită anti-HER2 (trastuzumab) în cazul exprimării în exces a HER2.

Comisia de evaluarea a precizat că agenții comparatori pentru trastuzumab, relevanți din punct de vedere clinic sunt schemele de chimioterapie utilizate în tratamentul adenocarcinomului metastatic gastric și de joncțiune esogastrică. Nu există niciun medicament comparator relevant pentru trastuzumab, în această indicație, în practica clinică din Franța.

Analiza datelor existente

În sprijinul cererii de înregistrare, producătorul a depus un dosar clinic care a inclus rezultatele unui studiu clinic comparativ, de fază III denumit ToGA.

A fost prezentată și o analiză exploratorie retrospectivă a rezultatelor intermediare privind calitatea vieții pacienților înrolați în studiul ToGA (chestionare EORTC QLQ-C30 și QLQ-ST022) aplicate după finalizarea studiului și realizate prin metoda Q-TWiST.

Date privind eficacitatea. Studiul clinic ToGA (BO18255)

În cadrul studiului ToGA a fost comparată eficacitatea schemei terapeutice: trastuzumab + chimioterapia cu fluoropirimidine (5-FU sau capecitabină) + cisplatină versus aceeași schemă de chimioterapie administrată ca tratament de primă linie.

594 pacienți au diagnosticați cu cancer gastric avansat inoperabil sau recidivant și/sau metastatic și supraexpresie HER2 au fost înrolați în studiu:

- 298 în brațul trastuzumab + chimioterapie,
- 296 în brațul chimioterapie.

76% dintre pacienți au fost bărbați, iar mediana vârstei a fost de 61 ani în grupul trastuzumab și 59 de ani în grupul comparator. 97% dintre pacienții înrolați au fost diagnosticați cu cancer metastatic.

Rezultatele au fost obținute după a doua și ultima analiză intermediară efectuată după raportarea a 348 evenimente (din data de 07 ianuarie 2009). Valoarea mediana de urmărire/monitorizare a fost de 18,6 luni în grupul cu trastuzumab + chimioterapie și 17,1 luni în grupul care a primit numai chimioterapie.

Valoarea mediană a supraviețuirii globale (obiectivul primar) a fost de 13,8 luni în grupul trastuzumab + chimioterapie, comparativ cu 11,1 luni în grupul de chimioterapie, adică o diferență absolută de 2,7 luni (HR = 0,74; 95% CI [0.60-.91]; p = 0,0046). Valoarea mediana a supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 6,7 luni în grupul cu Herceptin + chimioterapie și 5,5 luni în grupul de chimioterapie



($p = 0,0002$), adică un câștig absolută de 1,2 luni.

Rezultatele privind calitatea vieții nu au diferit între cele două grupuri de tratament.

A fost realizată o analiză exploratorie retrospectivă a studiului în care s-a urmărit inclusiv prezența sau absența mutațiilor genelor RAS în care s-a urmărit redefinirea post hoc a subgrupurilor HER2 (supraexpresia puternică sau redusă a HER2) pentru a identifica pacienții cei mai susceptibili de a beneficia de tratamentul cu Herceptin.

În subgrupul pacienților care supraexprimă slab HER2, valorile mediane ale supraviețuirii globale nu au indicat diferențe semnificative între cele două grupuri: 10 luni pentru brațul trastuzumab comparativ cu 8,7 luni în grupul tratat numai chimioterapie.

În subgrupul pacienților care supraexprimă puternic HER2, valoarea mediană pentru brațul trastuzumab a fost de 16 luni comparativ cu 11,8 luni în brațul care a urmat numai chimioterapie (228 pacienți) ceea ce înseamnă un câștig de 4,2 luni pentru Herceptin (HR = 0,65, 95% CI [.51-0.83], $p = 0,0005$).

Comisia a subliniat că:

- probabil, supraestimarea câștigului în supraviețuirea globală s-a datorat întreruperii studiului pentru analiza intermediară;
- dovezile nu au fost optime.

În concluzie Comisia a considerat că aceste rezultate justifică un beneficiu terapeutic semnificativ și un beneficiu suplimentar minor pentru trastuzumab.

Date privind siguranța. Studiul clinic ToGA (BO18255)

Profilul de siguranță al medicamentului trastuzumab în adenocarcinomul metastatic al joncțiunii stomacului sau gastroesofagian HER2 pozitiv a fost evaluat la un an după încheierea studiului ToGA.

584 dintre pacienți care au primit cel puțin o doză de tratament au fost incluși în acest follow-up (294 au primit trastuzumab + chimioterapie și 290 au fost tratați cu chimioterapie). 18% dintre pacienții înrolați în ambele brațe au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse.

Frecvența evenimentelor adverse a fost de 36% în grupul herceptin + chimioterapie comparativ cu 28% în grupul chimioterapie. Diferența a fost cauzată de evenimentele nedorite grave produse în grupul trastuzumab versus chimioterapie:

- afecțiuni gastro-intestinale (în special emeză, diaree): 17% vs. 9%,
- infecții (mai ales rinofaringită și infecții ale tractului respirator superior): 6% vs. 3%,
- tulburări ale metabolismului și de nutriție (în special anorexie): 5% vs. 3%,
- afecțiuni vasculare: 3% vs. 1%.

Cel puțin un eveniment nedorit la locul administrării trastuzumabului a fost observat la 174 dintre pacienți (59%) în ziua administrării sau a doua zi. În majoritatea situațiilor (41%) aceste reacții adverse au fost raportate în timpul primului ciclu de tratament. 446 dintre pacienți au decedat pe parcursul studiului ToGA sau în perioada de monitorizare (75% din grupul trastuzumab și 78% din grupul cu chimioterapie) dintre care 36 ca urmare a unui eveniment advers (22 din grupul trastuzumab și 14 din grupul chimioterapie).

Rezultate și concluzii

La reevaluare nu au fost depuse noi informații privind eficacitatea clinică, beneficiul terapeutic și beneficiul adițional prezentate de trastuzumab utilizat în tratamentul adenocarcinomului metastatic și de joncțiune gastrică sau gastroesofagiană HER2 pozitiv.



Rezultatele intermediare ale studiului pivot (ToGA) au fost analizate de Comisia HAS, conform avizului emis în 16 februarie 2011. Câștigul absolut de supraviețuire globală a fost de 2,7 luni pentru trastuzumab în asociere cu chimioterapie (13,8 luni comparativ cu 11,1 luni, HR = 0,74, 95% CI [.60-.91]; p = 0,0046), fără să fie identificat un beneficiu referitor la calitatea vieții.

Analiza post-hoc a rezultatelor acestui studiu a indicat un câștig de 4,2 luni pentru supraviețuirea globală pentru brațul cu trastuzumab comparativ cu chimioterapia dar numai pentru subgrupul de pacienți care au prezentat o supraexpresie puternică HER2. Datele obținute în urma analizei post hoc a studiului ToGA nu au fost confirmate de noi dovezi de eficacitate.

Informațiile obținute referitoare la toleranța medicamentului trastuzumab au confirmat profilul de siguranță deja cunoscut pentru această specialitate. Principalele motive de îngrijorare au fost toxicitatea cardiacă, reacții de hipersensibilitate, hematotoxicitate (neutropenie febrilă în special), și evenimente adverse pulmonare. Anterior începerii tratamentului este necesară o evaluare a funcției cardiace. Se recomandă repetarea acesteia la fiecare 3 luni în timpul tratamentului, la fiecare 6 luni după întreruperea tratamentului, și până la 24 luni după oprirea tratamentului.

Comisia a considerat că beneficiul terapeutic al trastuzumabului este **important** în tratamentul adenocarcinomului gastric metastatic sau al joncțiunii esogastrice HER2 pozitiv, atunci când medicamentul este administrat în asociere cu o chimioterapie pe bază de capecitabină sau 5-fluorouracil și cisplatină, pacienților care nu au fost tratați anterior pentru boala metastatică.

În absența noi date privind eficacitatea, Comisia a clasificat **beneficiul terapeutic adițional drept minor (ASMR IV)** în ceea ce privește eficacitatea (dovezile nu au fost considerate optime) în tratamentul adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii esogastrice, în stadiu metastatic cu supraexprimarea HER2 tumorale, definită prin IHC3+ sau IHC2+ confirmate printr-un rezultat SISH+ sau FISH+, în asociere cu capecitabina sau 5-FU și cisplatină, la pacienții naivi la tratamentul chimioterapic pentru boala metastatică.

Se precizează că Herceptin este **singura terapie la țintă autorizată** pentru punerea pe piață în Franța, pentru indicația evaluată.

2.2. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a evaluat medicamentul trastuzumabum pentru indicația: „*asociere cu cisplatină și capecitabină sau 5-fluorouracil este recomandat ca opțiune de tratament la pacienții care prezintă adenocarcinom gastric metastatic sau de joncțiune gastro-esofagiană cu receptori ai factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2) pozitivi dacă aceștia nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică și prezintă tumori care exprimă niveluri mari de HER2 definite printr-un scor pozitiv de imunohistochimie (IHC3 pozitiv)*” [3].

Tratamentul utilizat în practica clinică din UK pentru cancerul gastric este o triplă terapie care asociază o antraciclină, un derivat de platină și o fluoropirimidină. Duplele terapii nu sunt utilizate frecvent în practică de aceea, brațul comparator din studiul ToGA nu a fost reprezentativ pentru practica medicală din Regatul Unit. Experții clinicieni au confirmat că asocierea epirubicinei la terapia cu cisplatină și o fluoropirimidină produce un beneficiu terapeutic suficient pentru a fi practica standard din UK.

Studiile pentru comparatori nu au fost realizate pe pacienți HER2 pozitivi. Lipsesc dovezile concludente pentru această comparație. Conform opiniei specialiștilor, epirubicina a demonstrat un beneficiu suplimentar când este asociată cisplatinei și fluoropirimidinei.



Supraviețuirea globală după chimioterapie este de 11,8 luni (conform rezultatelor studiului ToGA). Tratamentul chimioterapic diminuează simptomele bolii. Terapia cu antracicline (de exemplu epirubicina) prezintă efecte secundare.

S-a considerat biologic plauzibil ca pacienții cu niveluri foarte mari de HER2 (IHC3 pozitiv) pot beneficia în urma tratamentului cu trastuzumab mai mult decât întreaga populație acoperită în autorizația de punere pe piață.

Comitetul a precizat că asocierea trastuzumab + cisplatin + capecitabină sau 5-fluorouracil comparativ cu cisplatină + capecitabină sau 5-fluorouracil a demonstrat un câștig în supraviețuirea globală de 4,2 luni pentru întreaga populație și 5,6 luni pentru subgrupul IHC3, conform rezultatelor studiului clinic ToGA. Deși comparatorul din studiul ToGA nu a fost același cu cel considerat relevant pentru practica clinică din Marea Britanie, Comisia a considerat că beneficiul terapeutic al comparatorului a fost similar.

La momentul evaluării medicamentului trastuzumab în practica clinică din Marea Britanie nu exista nici o opțiune terapeutică pentru cancerul gastric metastazat cu acțiune la țintă asupra supraexpresiei HER2. Trastuzumab reprezintă singura alternativă terapeutică pentru această afecțiune.

Efectele adverse produse de trastuzumab sunt cunoscute din utilizarea medicamentului în tratamentul cancerului mamar. Referitor la cardiotoxicitate s-a constatat o incidență similară, scăzută, a reacțiilor nedorite între grupuri (trastuzumab și comparator).

Pacienții înrolați în studiul ToGA au fost reprezentativi pentru populația Marii Britanii.

Comitetul de evaluare a fost de acord că scorul ICER pentru acest grup de pacienți a fost între £45 000 și £50 000 per QALY câștigat. Intervalul a fost considerat a fi potrivit pentru ca trastuzumabul să fie cost-eficient în cadrul sistemului sanitar național din Marea Britanie. Rata de hazard de 0.96, utilizată în calculul scorului ICER a fost acceptată de experții evaluatori cu precizarea că există o incertitudine considerabilă în estimarea realizată. Valorile ICER pentru întreaga populație din autorizația de marketing au fost £63 100 și £71 500 per QALY câștigat.

Deși efectul modificării ratei de hazard la 0.96 a fost relativ minor, efectul schimbării acesteia la 0.77 a determinat o creștere a scorului ICER până la £50 000 per QALY câștigat.

Producătorul nu a depus o schemă de acces pentru pacienți. Comitetul a considerat că asocierea trastuzumab la chimioterapie ar prelungi supraviețuirea cu peste 3 luni.

În baza datelor prezentate de companie și analizei efectuate de către grupul experților evaluatori din cadrul NICE, medicamentul cu DCI trastuzumab **a fost recomandat pentru rambursare** în indicația evaluată, de către autoritatea competentă din Marea Britanie.

2.3. SMC

Rambursarea medicamentului trastuzumab administrat în asociere cu capecitabină sau fluorouracil și cisplatină pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastatic HER2 pozitiv sau al joncțiunii gastroesofagiene care nu au primit tratament anterior pentru boala lor metastatică **a fost recomandată** de experții Consorțiului Scoțian al Medicamentului [4] cu precizarea de a fi utilizat de pacienții ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definită prin imunohistochimie (IHC 3+).

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului trastuzumab

Trastuzumab este primul medicament din clasa anticorpilor monoclonali recombinanți umani IgG1 care acționează asupra receptorului factorului de creștere epidermală, HER2, care a fost autorizat pentru a fi utilizat în tratamentul cancerului gastric.



Studiul clinic care a stat la baza autorizării este ToGa, descris anterior în raport.

Criteriile de stratificare au fost:

- ✓ statusul de performanță ECOG – 0,1 sau 2,
- ✓ tipul afecțiunii – local avansată sau metastatică,
- ✓ situsul primar – stomac sau joncțiunea gastroesofagiană,
- ✓ gradul de măsurare al afecțiunii – nu poate fi măsurată sau măsurată,
- ✓ utilizarea fluoropirimidelor – capecitabina sau fluorouracil.

Toți pacienții au primit 6 cicluri: cisplatină 80 mg/m² i.v. + o fluoropirimidină (fluorouracil 800 mg/m²/zi, i.v. continuu timp de 5 zile sau capecitabina 1000 mg/m²x 2/zi, timp de 14 zile) la fiecare 3 săptămâni. Pacienții au fost randomizați 1:1 să primească doar chimioterapie sau trastuzumab 8mg/kg și ulterior 6mg/kg la fiecare 3 săptămâni, asociat chimioterapiei, până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Studiul a fost oprit la a doua analiză intermediară pentru evaluarea eficacității care a fost realizată după înregistrarea a 349 evenimente (decesul pacienților), corespunzător la 76% din cele 460 evenimente planificate. În acest moment din populația aflată în intenție de tratament făceau parte 584 pacienți care au primit trastuzumab. Mediana perioadei de urmărire a fost de 18,6 luni în grupul trastuzumab și 17.1 luni în grupul chimioterapie. Supraviețuirea globală (obiectivul principal urmărit în studiul clinic) a fost semnificativ mai mare în brațul trastuzumab comparativ cu chimioterapia: 13.8 luni vs. 11.1 luni cu o rată de hazard HR=0.74 (95%CI [0.60-0.91], p=0.0046).

S-au înregistrat mai puține decese în grupul trastuzumab comparativ cu grupul care a urmat chimioterapie: 57% (167/294) vs.63% (182/290).

Beneficiul trastuzumabului a fost semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (6.7 vs. 5.5 luni HR=0.71 (95%CI [0.59-0.85], p=0.0002)) și rata de răspuns definită ca răspuns complet sau parțial, conform criteriilor RECIST: 47% vs. 34% HR=0.70, (95%CI [0.58-0.85], p=0.0003).

O analiză de subgrup a indicat beneficii clinice limitate pentru pacienții cu supraexpresie HER2 redusă. În subgrupul care exprimă HER2 ridicat la a doua analiză intermediară 53% (120/228) și 62% (136/218) dintre pacienți au decedat în brațele trastuzumab și chimioterapie iar mediana supraviețuirii globale a fost semnificativ mai mare pentru grupul trastuzumab: 16 vs. 11.8 luni cu HR=0.65 (95%CI [0.51-0.83]). Mediana suăpraviețuirii fără progresia bolii a fost de 7.6 vs.5.5 luni, p<0.0001 și HR=0.64 (95%CI [0.51-0.79]).

Raportul de evaluare SMC se bazează pe a doua depunere a dosarului, pentru pacienții care exprimă HER2 puternic, definiți ca IHC3+ și patologie recurentă sau metastatică.

Informații privind eficacitatea clinică a medicamentului trastuzumab

Tratamentul cu trastuzumab determină creșterea supraviețuirii cu aproximativ 4 luni pentru pacienții cu adenocarcinom gastric sau gastroesofagian netratat anterior și supraexpresia HER2 (definită prin IHC2+/FISH+ sau IHC3+). Acești pacienți formează un grup relevant clinic care prezintă o prognoză slabă și o supraviețuire globală mai mică de 12 luni după tratamentele existente.

Nu există un regim chimioterapeutic standard pentru tratamentul cancerului gastric metastatic. În Europa se folosește tripla terapie: epirubicin, un derivat de platină și o fluoropirimidină.

O comparație indirectă a supraviețuirii fără progresia bolii între acest triplet chimioterapeutic și chimioterapia folosită în studiul ToGA a rezultat într-o rată de zarad HR=0.83 (95%CI [0.48-1.45]). Valorile



pentru supraviețuirea fără progresia bolii au determinat HR=0.88 (95%CI [0.51-1.52]). Analiza a inclus pacienți cu status HER2 necunoscut. Informații pentru compararea triplei chimioterapiei cu dubla chimioterapie la pacienții HER2 pozitivi au fost insuficiente.

În studiul de fază III au fost înrolați cu precădere pacienți care prezintă un status de performanță ECOG 0 sau 1 (90% în grupul trastuzumab și 91% în grupul chimioterapie). EMA a precizat tratamentul pentru pacienții cu status ECOG ≥ 2 este incert.

Medicamentul trastuzumab reprezintă o inovație științifică deoarece este prima terapie la țintă pentru boala HER2 pozitivă.

2.4. IQWIG/G-BA

Medicamentul Trastuzumab 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.

Trastuzumab 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 Ramucirumabum este rambursat în 20 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI JUSTIFICAREA PUNCTAJULUI

Ghidul Societății Europene de Oncologie (ESMO) pentru diagnosticul, tratamentul și supravegherea în Cancerul Gastric publicat în 2017, prezintă următoarele opțiuni terapeutice pentru patologia avansată/metastatică [5]:

- ❖ tratament de primă linie
 - dublet sau triplet platinium/fluopirimidină [I,A],
 - patologie inoperabilă local avansată și/sau metastatică (stadiul IV) vor fi luați în considerare pentru administrarea de chimioterapie sistemică care a determinat ameliorarea supraviețuirii și o mai bună calitate a vieții comparative cu cel mai bun tratament de susținere [I,A]; comorbiditățile și statusul de performanță trebuie avute în vedere [II,B],
 - capecitabina ameliorează SG comparativ cu 5-FU perfuzabil în cadrul regimurilor de dublet și triplet [I,A],
 - DCF (docetaxel, cisplatină, 5-FU) x 3/săptămână a îmbunătățit SG dar a produs și efecte toxice inclusiv neutropenie febrilă [I,C],
 - pacienți în vârstă diagnosticați cu cancer gastric
 - ✓ schemele de tratament au fost aplicate în studii clinice de fază II la pacienți în vârstă care au prezentat rezultate comparabile în ceea ce privește supraviețuirea



- capecitabina și oxaliplatină,
- FOLFOX
- monoterapia cu capecitabina
- ✓ FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin și docetaxel) a îmbunătățit SFP dar a și crescut toxicitatea regimului terapeutic [II,B],
- ❖ tratament de linia a doua și ulterior
 - chimioterapie de linia a doua cu un taxan (docetaxel, paclitaxel), irinotecan sau ramucirumab (monoterapie sau în asociere cu paclitaxel) este recomandată pentru pacienții cu status de performanță 0-1 [I,A],
 - paclitaxel sau irinotecan administrate săptămânal [I,A],
 - reluarea tratamentului cu aceeași combinație de medicamente dacă se înregistrează progresia bolii > 3 luni după chimioterapia de primă linie [IV,C],
 - afecțiuni simptomatice local avansate sau recurente se recomandă radioterapia care este bine tolerată și poate atenua sângerarea, simptomele obstructive sau durerea [III,B]
- ❖ medicamente personalizate și terapii la țintă
 - **trastuzumab** este recomandat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și fluoropirimidină pentru pacienții diagnosticați cu cancer gastric avansat, HER2+ [I,A]
- ❖ situații deosebite
 - gastrectomia nu îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu patologie metastatică limitată [I,A]
 - chirurgia citoreductivă + HIPEC (chimioterapia hipertermică intraperitoneală) au fost studiate în cadrul unor studii clinice, pentru pacienții cu metastaze peritoneale.

Ghidul american pentru tratamentul cancerului gastric publicat în anul 2016 de NCCN recomandă utilizarea terapiei sistemice pentru patologia nerezecabilă, local avansată, recurentă sau metastatică, dacă tratamentul local nu este indicat [6].

Trastuzumab trebuie asociat chimioterapiei de linia întâi în adenocarcinomul cu supraexprimare HER 2:

- asocierea fluoropirimidinei cu cisplatina (categoria 1)
- asocierea altor agenți chimioterapici (categoria 2B)
- trastuzumab nu este recomandat în asociere cu antracicline.
- ✚ Scheme terapeutice recomandate în tratamentul de primă linie:
 - ✓ două medicamente chimioterapice sunt preferabile datorită toxicității reduse
 - ✓ trei chimioterapice trebuie administrate pacienților care prezintă un status bun de performanță și care pot fi monitorizați în vederea identificării apariției reacțiilor adverse toxice
 - ✓ terapii de elecție:
 - fluoropirimidine (fluorouracil sau capecitabină) + cisplatină (categoria 1)
 - fluoropirimidine (fluorouracil sau capecitabină) + oxaliplatină
 - ✓ alte tratamente:
 - paclitaxel + cisplatină sau carboplatină
 - docetaxel + cisplatină
 - fluoropirimidine (fluorouracil sau capecitabină)



- docetaxel
- paclitaxel
- fluorouracil + irinotecan (categoria 1)
- ✓ scheme DCF:
 - docetaxel + cisplatină + fluorouracil,
 - docetaxel + oxaliplatină + fluorouracil
 - docetaxel + carboplatină + fluorouracil
- ✓ terapii ECF (epirubicină+cisplatină+fluorouracil), categoria 1
- ✓ alte combinații ECF
 - epirubicin + oxaliplatin + fluorouracil
 - epirubicin + cisplatin + capecitabină
 - epirubicin + oxaliplatin + capecitabină
- ✚ Scheme terapeutice recomandate în a doua linie terapeutică:
 - ✓ terapii de elecție:
 - ramucirumab + paclitaxel (categoria 1)
 - docetaxel (categoria 1)
 - paclitaxel (categoria 1)
 - irinotecan (categoria 1)
 - ramucirumab (categoria 1)
 - ✓ alte tratamente:
 - irinotecan + cisplatină
 - fluoropirimidine (fluorouracil sau capecitabină) + irinotecan (categoria 2B)
 - docetaxel + irinotecan (categoria 2B).

STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții care prezintă o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Medicamentele autorizate de către EMA pentru tratamentul cancerului gastric sunt următoarele:

- docetaxel,
- capecitabină,
- trastuzumab,
- ramucirumab.

Ramucirumab este **singurul medicament** recomandat de EMA, în asociere cu paclitaxel sau în monoterapie, **administrat în linia a doua în tratamentul neoplasmul gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom** de joncțiune eso-gastrică, **patologie în care speranța medie de supraviețuire este sub 12 luni:**

- ✓ docetaxel este utilizat în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică,
- ✓ capecitabina este iudicată ca tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm gastric în stadiu avansat, în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină,



- ✓ trastuzumab în asociere cu capecitabina sau 5-fluorouracil și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric metastazat HER2+ sau a joncțiunii gastroesofagiene, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică. Herceptin trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric metastazat, ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat SISH sau FISH sau un scor IHC 3+.

Conform unui studiu retrospectiv publicat în Oxford Academic Annals of Oncology, sub egida ESMO, supraviețuirea mediană la pacienții cu cancer gastric este de 5.3 luni [8]. Trastuzumab **îndeplinește** acest criteriu.

4.2. DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minim 3 luni

Trastuzumab este singura alternativă terapeutică cu acțiune la țintă asupra receptorului factorului de creștere epidermal uman 2 (HER 2). Studiile privind procentele prezenței HER2 pozitiv în cancerul gastric utilizând o metodă imunohistochimică (IHC) și hibridizarea fluorescentă in situ (FISH) sau hibridizarea cromogenică in situ (CISH) au demonstrat că există o variație mare a prezenței HER2 pozitiv, cuprinsă între 6,8% și 34% pentru IHC și între 7,1% și 42,6% pentru FISH.

Conform rezultatelor studiului ToGA trastuzumab crește supraviețuirea generală cu 2.7 luni și supraviețuirea fără progresia bolii cu 1.2 luni.

Pentru grupul pacienților cu exprimare mare a HER2 trastuzumab a produs un câștig în supraviețuirea generală de 4.2 luni (16 luni vs. 11.8 luni, RR=0.65, 95%CI [0.51-0.83]).

Din informațiile prezentate, considerăm că trastuzumab **îndeplinește** acest criteriu.

4.3. DCI se adresează unei boli rare

Prevalența cancerului gastric, inclusiv a cancerului joncțiunii gastroesofagiene a fost estimată în anul 2011 la 2.8-3.6 la 10 000 de persoane din UE iar în 2014, la 2.8 până la 4.24 la 10 000 de persoane în comunitatea UE, sub limita de 5 la 10 000 stabilită de EMA. Cancerul gastric și adenocarcinomul gastric sunt clasificate ca boli rare și publicate pe site-ul Orphanet.

Trastuzumab **îndeplinește** acest criteriu.

5. DCI-uri rambursate în România pentru tratamentul cancerului gastric

În Hotărârea de Guvern 720/2008 actualizată în anul 2017 nu se regăsesc medicamente (DCI) pentru tratamentul cancerului gastric în stadiu avansat. Docetaxelul este singurul indicat, conform protocolului de prescriere publicat în O.M.S. 1301/2008, în vigoare, *în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică*. Capecitabina și trastuzumabul sunt rambursate pentru alte indicații (diferite tipuri de cancer mamar și neoplasm de colon).



6. Punctajul obținut

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC–recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – nu a fost evaluat	0	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 20 țări		
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni – Speranța medie de supraviețuire 30 luni	10	10
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10	10
TOTAL PUNCTAJ	85 puncte	

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Trastuzumabum întrunește punctajul de **admitere necondiționată** 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Trastuzumab indicat:
„în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și cisplatină pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric metastazat HER2 pozitiv sau a joncțiunii gastroesofagiene, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică. Herceptin trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric metastazat (CGM), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat SISH sau FISH sau un scor IHC 3+. Trebuie utilizate metode de testare precise și validate”.

9. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Herceptin 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, versiunea aprobată în august 2010;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Herceptin 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Avis CT 15036 du 11 mai 2016;
3. National Institute for Health and Care Excellence, *Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer*, TA 208, 24 November 2010;
4. Scottish Medicines Consortium, 2nd Re-Submission *Trastuzumab 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®)* SMC no. 623/ 4 September 2015;
5. Smyth E.C. et al., Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (5): v38–v49, 2016



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
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

-
6. Jaffer A. et al., *Gastric Cancer*, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 3.2016, JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network, volume 14, number 10, October 2016;
 7. Kanagavel D. et al., *A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy*, Annals of Oncology 21: 1779-1785, 11 February, 2010.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu

