



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

TRASTUZUMABUM EMTANSINUM

INDICAȚIA:

CA MONOTERAPIE, PENTRU TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU NEOPLASM MAMAR HER2- POZITIV METASTATIC SAU LOCAL AVANSAT INOPERABIL, DUPĂ TERAPIA CU TRASTUZUMAB ȘI UN TAXAN, SEPARAT SAU ÎN ASOCIERE.

PACIENȚII TREBUIE:

- **SĂ FI URMAT ANTERIOR TRATAMENT PENTRU BOALĂ METASTATICĂ SAU LOCAL AVANSATĂ, SAU**
- **SĂ FI DEZVOLTAT O RECURENȚĂ A BOLII ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI ADJUVANT SAU ÎN INTERVALUL A 6 LUNI DE LA TERMINAREA TRATAMENTULUI ADJUVANT**

Data depunerii dosarului

04.10.2016

Număr dosar

32707

PUNCTAJ: 55



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TRASTUZUMABUM EMTANSINUM

1.2. DC: KADCYLA 100 mg, KADCYLA 160 mg ▼

1.3 Cod ATC: L01XC14

1.4. Data eliberării APP: 15.11.2013

1.5. Detinatorul de APP: ROCHE REGISTRATION LTD. - MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	100 mg, 160 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajelor	100 mg - cutie x 1 flacon cu capacitatea de 15 ml din sticlă tip 1 închis cu dop din cauciuc butilic laminat cu fluoro-rezină de culoare gri și sigilat cu un sigiliu din aluminiu cu capac flip-off din plastic de culoare albă 160 mg - cutie x 1 flacon cu capacitatea de 15 ml din sticlă tip 1 închis cu dop din cauciuc butilic laminat cu fluoro-rezină de culoare gri și sigilat cu un sigiliu din aluminiu cu capac flip-off din plastic de culoare violet

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	100 mg - 7 548.95 lei 160 mg - 12 035.18 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	100 mg - 7 548.95 lei 160 mg - 12 035.18 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Kadcyła [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Kadcyła, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2- pozitiv metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan, separat sau în asociere. Pacienții trebuie: <ul style="list-style-type: none">• să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau• să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a 6 luni de la terminarea tratamentului adjuvant	Doza recomandată de trastuzumab 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)			până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Pacienții tratați cu trastuzumab emtansinum trebuie să aibă status tumoral HER2 pozitiv, definit prin următorii parametri:

- scor 3+ prin imunohistochimie (IHC) sau
- raport $\geq 2,0$ prin hibridizare in situ (ISH) evaluat cu un dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro (IVD) marcat-CE. Dacă un IVD marcat-CE nu este disponibil, statusul HER2 trebuie evaluat printr-un test alternativ validat.

Doza inițială de 3,6 mg/kg poate fi redusă dacă se constată un nivel crescut al transaminazelor, hiperbilirubinemie, trombocitopenie, disfuncție bventriculară stângă conform următorului algoritm:

- prima reducere a dozei – la 3mg/kg,
- a doua reducere a dozei – 2,4 mg/kg,
- reducerea ulterioară a dozei – întreruperea tratamentului.

Menționăm că pe site-ul WHO/ATC nu este precizată Doza Zilnică Definită (DDD) pentru trastuzumab emtansine.

Neuropatie periferică – întreruperea temporară a administrării de trastuzumab emtansine la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la grad ≤ 2 . La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienții vârstnici - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții de peste 75 de ani. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtansine

Pacienții cu insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienții cu insuficiență hepatică - siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate.

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite deoarece utilizarea nu este relevantă la această grupă de vârstă în indicația de neoplasm mamar metastatic (NMM).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Trastuzumab emtansine a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „monoterapie pentru tratamentul pacienți adulți diagnosticați cu neoplasm mamar HER2



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

pozitiv metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan, separat sau în asociere; pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a 6 luni de la terminarea tratamentului adjuvant” [2].

Cu privire la necesitatea terapeutică pentru Kadcyła sunt prezentate următoarele date statistice privind cancerul de sân în Franța [3-6]:

- este cel mai comun tip de neoplasm dezvoltat la femei (31,5% dintre toate cancerurile nou diagnosticate),
- prezintă o incidență globală de aproape 14% la ambele sexe,
- incidența estimată pentru HER2+, în toate stadiile, este cuprinsă între 7700 și 10000 cazuri anual,
- în anul 2012 au fost estimate aproximativ 48 800 cazuri noi,
- patologie gravă care afectează viața, mai ales în stadiul metastatic,
- reprezintă principala cauză de mortalitate prin cancer la femei (11 900 decese în anul 2012),
- exprimarea în exces a receptorului HER2 și/sau a genei HER2 în cancerul mamar determină un prognostic mai puțin favorabil comparativ cu neoplasmul de sân HER2 negativ,
- se recomandă menținerea acțiunii anti-HER2, indiferent de linia de tratament, iar utilizarea medicamentelor inovatoare poate întârzia progresia bolii indiferent de stadiul acesteia.

Prima linie terapeutică în neoplasmul mamar include următoarele opțiuni:

- ❖ trastuzumab (Herceptin) în asociere cu un taxan (paclitaxel sau docetaxel) sau cu terapia hormonală dacă receptorii sunt exprimați în exces (tratamentul a fost utilizat începând cu anul 2000),
- ❖ pertuzumab (Perjeta) în asociere cu trastuzumab și docetaxel – ca nouă opțiune terapeutică în neoplasmul mamar metastatic HER2+ recomandată de ghidul clinic American publicat de NCCN în anul 2013 [7].

Dacă se înregistrează progresia bolii, se recomandă utilizarea:

- lapatinib (Tyverb - terapie țintă anti-HER2) + capecitabină (Xeloda - chimioterapie) a determinat o ameliorare a timpului mediu până la progresia bolii comparativ cu monoterapia cu capecitabină, un profil de siguranță relativ acceptabil dar nu au fost înregistrate diferențe privind supraviețuirea globală; schema se administrează după înregistrarea eșecului tratamentului cu antracicline, taxani și trastuzumab,
- lapatinib + trastuzumab – după eșecul terapiei de primă linie terapeutică cu trastuzumab și chimioterapie.

În vederea evaluării tehnice solicitantul a depus:

- un studiu clinic de fază III randomizat, deschis, cu grup paralel (EMILIA) în care eficacitatea pentru trastuzumab emtansine (notat T-DM1), în termeni de supraviețuire fără progresia bolii-SFP și supraviețuire globală-SG, a fost comparată cu a combinației lapatinib/capecitabină;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- rezultatele analizei intermediare privind supraviețuirea globală, obținute în urma studiului TH3RESA, randomizat, de fază III, deschis, în care se evaluează eficacitatea (SFP și SG) și siguranța pentru T-DM1 comparativ cu tratamentul ales de medicul specialist pentru neoplasmul de sân HER2+ metastatic în stadiu foarte avansat la pacienții care au urmat anterior cel puțin două scheme terapeutice cu trastuzumab, lapatinib și un taxan – acest studiu nu a fost analizat de experții HAS;
- un studiu clinic de fază II, randomizat și controlat pentru pacienții cu neoplasm mamar metastatic HER2+ care nu au primit tratament anterior pentru patologia metastatică, în vederea evaluării eficacității și siguranței T-DM1 (n=67) față de tratamentul standard trastuzumab+docetaxel (n=70); valorile mediane ale SFP au fost semnificative statistic pentru trastuzumab emtansine (HR SFP=0.594, 95% CI: [0.36; 0.97] p=0.0353) astfel încât au fost considerate importante pentru analiza utilizării T-DM1 ca terapie de primă linie – deoarece indicația diferă de cea pentru care medicamentul a fost depus spre evaluare, nici acest studiu nu a fost prezentat în raportul HAS.

Studiul EMILIA

Obiectiv principal: - compararea eficacității T-DM1 cu cea a asocierii lapatinib+capecitabină în funcție de **SFP** (perioada cuprinsă între randomizare și progresia bolii evaluată prin RMN, CT, date citologice – rapoarte care documentează fenomenul de revărsat pleural malign, aspirații ale măduvei spinării, fluid cerebrospinal- sau deces indiferent de cauză) și **SG** (perioada dintre randomizare și deces indiferent de cauză), la pacienții cu neoplasm de sân local-avansat, nerezectabil sau metastatic HER2+ care au fost tratați anterior cu trastuzumab și taxani.

Obiective secundare:

- SFP** conform criteriilor RECIST,
- RRO** (rata de răspuns obiectiv) – evaluată de IRC ca procentul de pacienți care prezintă răspuns complet documentat (RC) sau parțial (RP) conform RECIST,
- RBC** (rata beneficiului clinic) – procentul de pacienți cu RC, RP sau patologie stabilă (SD) la 6 luni de la randomizare,
- durata răspunsului obiectiv** – perioada cuprinsă între răspunsul documentat (complet sau parțial) și progresia bolii sau deces indiferent de cauză (oricare eveniment apare primul),
- timpul până la eșecul terapiei:** cuprins între data randomizării și discontinuarea terapiei indiferent de cauză; în grupul de control eșecul tratamentului a fost considerat în situația discontinuării simultane a lapatinubului și capecitabinei,
- timpul până la progresia simptomelor:** data randomizării și cea a primei scăderi documentate ≥ 5 puncte față de valorile de bază conform scalelor FACT-B și TOI-PFB în ambele grupuri de tratament; o variație de 5 puncte pe subscala FACT-B a fost considerată clinic semnificativă,
- siguranța.**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Studiul clinic a fost deschis (justificat de profilul de siguranță caracteristic fiecărei alternative evaluate care a permis identificarea acestora), randomizat, cu evaluarea oarbă a răspunsului tumoral realizată de un comitet independent (Independent Review Committee-IRC) cu grup paralel controlat activ.

Studiul a fost desfășurat în perioada 23 februarie 2009-13 octombrie 2011 și a inclus 213 centre din 26 de țări.

Principalele criterii de includere:

- stadiu HER2+ (3+ conform IHC și/sau FISH) stabilit prospectiv de un laborator centralizat,
- cancer de sân invaziv confirmat histologic sau citologic, metastatic sau local avansat și nerezecabil,
- după terapia cu taxani sau trastuzumab, administrați pentru patologia metastatică sau local-avansată, ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente,
- progresia documentată a fost înregistrată în timpul sau după tratamentul patologiei metastatice sau în cele 6 luni de după finalizarea tratamentului adjuvant,
- boala a fost clasificată conform criteriilor RECIST; pacienții care prezentau doar metastaze cerebrale au fost declarați ineligibili,
- femei sau bărbați cu vârsta ≥ 18 ani,
- fracția de ejeție a ventriculului stâng $\geq 50\%$ (determinată prin ecocardiogramă sau scanare nucleară),
- scorul de performanță ECOG 0-1,
- parametri sanguini potriviți măsurați în 30 de zile de la randomizare.

Principalele criterii de neincluere:

- ✓ tratament anterior cu T-DM1, lapatinib sau capecitabină,
- ✓ neuropatie periferică de grad 3 sau mai gravă (care interferă cu activitățile zilnice) conform criteriilor NCI CTCAE versiunea 3.0,
- ✓ istoric de patologie malignă (alta) în ultimii 5 ani cu excepția carcinomului cervical in situ tratat corespunzător, neoplasm cutanat care nu este melanom, cancer uterin stadiul 1 sau alt cancer mamar HER2+ care s-a dezvoltat în același timp sau ulterior, ori neoplasm cu prognoză curativă similară acestor patologii,
- ✓ tratamente antineoplazice sau participarea la studii, în 21 de zile de la randomizare, care determină apariția unei toxicități ce influențează eligibilitatea; se recomandă oprirea tratamentului hormonal cu cel puțin 7 zile anterior randomizării,
- ✓ terapia cu radiații realizată în 14 zile de la randomizare; orice toxicitate consecutivă poate fi de grad ≤ 1 , anterior randomizării.

Grupurile de tratament

- ❖ randomizare 1:1,





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- ❖ grupul T-DM1: 3.6 mg/kg perfuzie i.v. administrată timp de 30 până la 90 de minute în prima zi și la fiecare 3 săptămâni; nu a fost utilizată nicio medicație anterioară,
 - ❖ grupul de control (lapatinib/capecitabină): 1250 mg/zi lapatinib administrat per os x 2/zi din prima zi până în a 14-a în cadrul unui ciclu de 21 zile (regimul de tratament validat conform autorizației de punere pe piață pentru asocierea lapatinib+capecitabină în această indicație); premedicația a fost permisă conform metodologiei definite în recomandările curente de tratament,
 - ❖ stratificarea la înrolarea pacienților s-a realizat în funcție de:
 1. regiunea geografică: SUA vs. Europa de Vest vs. alte regiuni,
 2. numărul tratamentelor chimioterapice anterioare primite pentru cancerul de sân local-avansat nerezecabil sau metastatic HER2+ 0-1 vs. >1,
 3. patologia metastatică: localizare viscerală vs. non-viscerală.Pacienții au fost monitorizați până la înregistrarea:
 - progresiei bolii,
 - apariția unei toxicități care nu a putut fi tratată,
 - oprirea studiului de către sponsor.

Au fost înrolați 495 pacienți în grupul trastuzumabum emtansinum și 496 în grupul de control care prezentau o medie a vârstei de 53 ani. Toți pacienții prezentau o stare bună de sănătate (scor ECOG 0 sau 1). 1/3 dintre pacienți prezentau mai mult de 3 situsuri metastatice și 70% dintre aceștia, o patologie viscerală.

La 88% dintre pacienți s-a înregistrat progresia bolii după un tratament anterior cu trastuzumab. După autorizarea pertuzumabului ca prima linie de tratament în cancerul de sân metastatic sau local-recurent HER2+, schema terapeutică utilizată era pertuzumab + trastuzumab + un taxan. 12% dintre pacienții încadrați în fiecare grup de studiu nu au primit tratament anterior pentru patologia metastatică, au format grupul „recidivelor precoce” care au înregistrat progresia bolii în timpul tratamentului adjuvant cu trastuzumab și taxan sau în termen de 6 luni de la încheierea acestuia.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabelul I – Rezultatele obținute pentru criteriile secundare

	T-DM1 (n=495)	Control (n=496)
SFP		
N (pacienți care au raportat un eveniment, %)	287 (58.0%)	335 (67.5%)
Mediana SFP	9.4	5.8
HR (stratificare), [95% CI], p (log-rank)	0.658 [0.56; 0.77] p < 0.0001	
Perioada de timp până la eșecul terapiei		
N (pacienți care au raportat un eveniment, %)	313 (63.2%)	371 (74.8%)
Timpul până la eșecul terapiei (luni)	7.9	5.8
HR (stratificare), [95% CI], p (log-rank)	0.703 [0.60; 0.82] p < 0.0001 significant	
Durata până la progresia simptomelor		
N (pacienți care au raportat un eveniment, %)	246 (54.7%)	257 (57.8%)
Timpul până la progresia bolii (luni)	7.1	4.6
HR (stratificare), [95% CI], p (log-rank)	0.796 [0.67; 0.95] p = 0.0121 significant	
Rata de răspuns obiectiv		
N	397	389
N pacienți cu RRO	173 (43.6%)	120 (30.8%)
Răspuns complet	4 (1.0%)	2 (0.5%)
Răspuns parțial	169 (42.6%)	118 (30.3%)
Diferența RRO [95% CI], p (Mantel-Haenszel chi square test)	12.7% [6.0%; 19.4%] 0.0002	
Durata medie a RRO		
Luni [95% CI]	12.6 [8.38; 20.76]	6.5 [5.45; 7.16]
Beneficiul Clinic		
N	n=397	n=389
N pacienți care prezintă un beneficiu clinic n (%) [95% CI]	231 (58.2%) [53.3%; 63.1%]	172 (44.2%) [39.2%; 49.2%]
Diferența RRO [95% CI], p (Mantel-Haenszel chi square test)	14.0% [7.0%; 20.9%]	
Perioada până la progresia bolii		
N	n= 450	n= 445
N pacienți care prezintă progresia simptomelor (%)	246 (54.7%)	257 (57.8%)
Timpul până la progresia simptomelor (mediana, luni) [95% CI]	7.1 [5.59; 8.44]	4.6 [4.14; 5.78]
HR (stratificare) [95% CI]	0.796 ([0.667; 0.951])	
p log-rank	0.0121	
p Wilcoxon	0.0075	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Comparativ cu asocierea lapatinib/capecitabină, trastuzumab emtansin a prezentat o creștere statistic semnificativă a valorilor parametrilor urmăriți în cadrul obiectivelor primare și secundare:

- ❖ valoarea mediană a SFP (evaluată de IRC) a fost 9.6 luni (pentru trastuzumab emtansin) cu 3.2 luni în plus față de comparator; riscul de progresie a bolii sau deces a fost redus cu 35% (HR=0.650; 95% CI: [0.55;0.77], $p<0.0001$),
- ❖ mediana SG a fost cu 5.8 luni mai mare pentru trastuzumab emtansin (SG=30.9 luni); riscul mortalității a fost redus cu 32% (HR=0.682; 95% CI: [0.55;0.85], $p=0.0006$) iar rata de supraviețuire pe 2 ani a crescut de la 51.8% la 64.7%,
- ❖ rata de răspuns obiectiv a fost 12.7 puncte (43.6% vs. 30.8%), (95% CI: [6.0%; 19.4%], $p=0.0002$),
- ❖ durata de timp până la înregistrarea eșecului tratamentului a fost mai mare cu 2.1 luni (7.9 luni vs. 5.8 luni), (HR=0.703; 95% CI: [0.60;0.82], $p<0.0001$),
- ❖ perioada de timp până la progresia simptomelor referitoare la calitatea vieții a fost cu 2.5 luni mai mare (7.1 luni vs. 4.6 luni), (HR=0.796; 95% CI: [0.67;0.95], $p=0.0121$),

Un număr redus de evenimente adverse de grad 3 sau mai severe a fost raportat în grupul trastuzumab emtansin comparativ cu grupul de control:

- evenimente adverse de grad 3 sau mai severe (>2%): 44.5% vs. 59.6%; cele mai frecvente au fost: trombocitopenie (13.9%), AST crescut (4.5%), ALT crescut (3.1%), oboseală (2.4%), hipokalemie (2.2%) și neutropenie (2.2%); 11 pacienți (2.2%) au întrerupt tratamentul datorită trombocitopeniei și 4 (0.8%) datorită nivelului ridicat al transaminazelor,
- evenimente adverse severe de grad 3 sau mai mare: 12.2% față de 16.2%.

Cele mai frecvente evenimente adverse de grad 3 sau mai sever (incidență >2%) înregistrate în grupul pacienților tratați cu lapatinib și capecitabină au fost:

- diaree (20.9%),
- sindrom mână-picior (17.6%),
- emeză (4.5%),
- neutropenie (4.3%),
- hipokalemie (4.3%),
- oboseală (3.5%),
- greață (2.5%),
- anemie (2.3%),
- mucozită (2.3%).

Reacțiile adverse gastrointestinale și cutanate sunt cunoscute și pot influența calitatea vieții zilnice. 29 (6%) dintre pacienții care au urmat tratament cu lapatinib și capecitabină l-au întrerupt datorită prezenței diareei de grad 3 sau mai sever.

Referitor la profilul de siguranță al trastuzumab nu există dovezi referitoare la acțiunea toxică asupra cordului a trastuzumabului emtansin.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Strategia terapeutică pentru cancerul de sân în stadiu metastatic

Tratamentul medical sistemic prin chimioterapie și/sau terapie hormonală este recomandat ca primă opțiune în managementul stadiilor metastatice de neoplasm mamar. Opțiunea de tratament vizează:

- ◆ caracteristicile histologice ale tumorii,
- ◆ factorii predictivi ai răspunsului la tratament și tolerabilitatea lor,
- ◆ factorii predictivi ai răspunsului la tratament (exprimarea receptorilor hormonal și/sau HER2),
- ◆ factorii de prognostic,
- ◆ tratamentele anterioare și tolerabilitatea pacienților,
- ◆ tipul metastazelor (numărul situsurilor, dimensiunea și localizarea),
- ◆ starea generală a pacientului.

Obiectivul principal în terapia metastatică este prelungirea supraviețuirii, reducerea dimensiunii tumorii și a metastazelor cu scopul diminuării simptomelor concomitent cu menținerea unei calități a vieții cât mai acceptabile. În situația în care se înregistrează exprimarea în exces a receptorului HER2, ghidurile de bună practică referitoare la terapia de primă linie pentru boala metastatică recomandă trastuzumab+chimioterapie și/sau terapie hormonală.

Trastuzumab+chimioterapie pe bază de taxani (docetaxel sau paclitaxel) reprezintă standardul terapeutic în neoplasmul mamar. Când receptorii hormonal sunt exprimați, terapia poate fi de asemenea combinată cu cea hormonală. Cu privire la tratamentul convențional și luând în considerare beneficiul demonstrat în SFP, pertuzumab+trastuzumab+docetaxel reprezintă opțiunea terapeutică considerată tratamentul optim de primă linie, conform ghidului american NCCN.

Dacă se înregistrează progresia bolii după prima linie de tratament, opțiunile devin mai limitate. Obiectivul vizat prin a doua linie terapeutică este menținerea activității anti-HER2 în neoplasmul mamar metastatic. În a doua linie se indică lapatinib + capecitabină dacă s-a înregistrat progresia bolii după o terapie cu antraciline, taxani și trastuzumab.

Numărul limitat de alternative terapeutice în acest stadiu al bolii a dus la aprobarea unui protocol temporar de tratament pentru combinația trastuzumab + capecitabinum ca tratament de linia a doua, după trastuzumab.

În cadrul acestei terapii, trastuzumab emtansine este indicat ca tratament pentru pacienții adulți cu neoplasm mamar HER2+, local, nerezecabil, avansat sau metastatic la pacienții care au primit anterior tratament cu un trastuzumab+un taxan, administrate separat sau în asociere. Au primit acest tratament, bolnavii care:

- au urmat anterior un tratament pentru patologia local-avansată sau metastatică, ori
 - au prezentat recurența bolii în timpul celor 6 luni de tratament adjuvant.
-
-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Studiul clinic de fază III EMILIA a demonstrat semnificația clinică și statistică privind supraviețuirea globală (obiectivul principal) la pacienții diagnosticați cu cancer de sân metastatic HER2+ ca terapie de linia a doua. Creșterea semnificativă statistic a supraviețuirii globale cu 5.8 luni în grupul Kadcyła comparativ cu Tyverb/Xeloda este urmată de o ameliorare a progresiei simptomelor patologiei metastatice, conform raportărilor pacienților (chestionarul privind calitatea vieții FACT-B QoL).

Kadcyła este utilizat ca tratament de linia a doua deoarece a demonstrat o ameliorare statistic semnificativă a supraviețuirii globale la pacienții cu neoplasm mamar metastatic HER2+, conform prevederilor ghidurilor clinice ESMO, AGO (Consensus Internațional pentru tratamentul cancerului de sân avansat) și recomandărilor NCCN.

Beneficiul actual

În neoplasmul mamar metastatic, patologie care afectează viața, valoarea mediană a supraviețuirii variază între 18 și 36 de luni. Aflate în metastază, cancerurile de sân exprimă în exces receptorii HER2 în 30% din cazuri. Această supraexprimare este un factor al prognozei nefavorabile. Trastuzumab emtansin reprezintă o terapie cu efect curativ, pentru care raportul beneficiu/risc este mare. În acest stadiu al bolii alternativele terapeutice sunt limitate, de aceea se recomandă utilizarea DCI *Trastuzumabum emtansinum* la pacienții diagnosticați cu neoplasm mamar local avansat, neresectabil, metastatic HER2+ anterior tratați cu trastuzumab și un taxan, separat sau în monoterapie.

Comparativ cu lapatinib+capecitabin, trastuzumab emtansin prezintă un beneficiu adițional privind supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală precum și un profil de siguranță acceptabil. Comisia de Transparență a considerat că beneficiul adițional al trastuzumab emtansin este substanțial ca tratament al cancerului de sân HER 2+ metastatic sau local-avansat pentru pacienții care au urmat tratament anterior cu tratuzumab și un taxan (în monoterapie sau în asociere).

În urma evaluării s-a considerat că medicamentul Kadcyła prezintă un **beneficiu terapeutic și adițional important** (SMR I, ASMR II) în indicația evaluată. Trastuzumab emtansine reprezintă un tratament inovator care poate fi utilizat cel puțin ca a doua linie terapeutică în cancerul mamar metastatic HER2+.

2.2. NICE

Trastuzumab emtansine a fost evaluat tehnic de Institutul NICE din Marea Britanie dar nu a primit recomandare pentru compensare ca tratament al neoplasmului de sân HER2+, nerecabil, local-avansat sau metastatic după eșecul terapiei cu trastuzumab și un taxan [].





MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Practica actuală

Comitetul de evaluare a subliniat necesitatea disponibilității mai multor opțiuni terapeutice în neoplasmul mamar, mai ales deoarece nu toate alternativele pot fi utilizate în Marea Britanie prin Fondul Medicamentelor Oncologice ceea ce a determinat variații în practica clinică (nu a fost definit un algoritm clar de tratament pentru orice pacient).

Trastuzumab emtansine este un medicament inovator care combină activitatea antitumorală țintită HER2 cu cea citotoxică fiind un tratament eficient bine tolerat care prezintă mai puține efecte adverse comparativ cu alte terapii. A fost demonstrat că el prelungește supraviețuirea și este mai puțin toxic comparativ cu lapatinib+capecitabinum, de aceea este considerat potrivit pentru linia a doua (în locul continuării administrării de trastuzumab+chimioterapie sau lapatinib+capecitabin).

Dovezi privind eficacitatea clinică

Informațiile privind eficacitatea au fost furnizate de studiul clinic EMILIA (descriș anterior în raport) și considerat mai potrivit pentru analiza eficacității clinice a trastuzumab emtansine decât TH3RESA deoarece 36% dintre pacienții înrolați în acesta au urmat tratament cu medicamentul analizat (comparativ cu 0% în TH3RESA).

9.5% dintre pacienții incluși în studiul EMILIA au primit tratament anterior cu pertuzumab. Grupul de evaluare a precizat că niciunul dintre pacienți nu a avut statusul de performanță ECOG 2, ceea ce contravine practicii uzuale din Anglia în care aproximativ 1/3 dintre bolnavi sunt evaluați ca având un scor 2 după criteriile ECOG. S-a convenit totuși să se accepte că populația din EMILIA a fost reprezentativă pentru pacienții din Marea Britanie iar rezultatele obținute, adecvate, pentru evaluarea eficacității medicamentului studiat.

Analiza unui subgrup din cadrul studiului clinic EMILIA a indicat prezența unui beneficiu redus pentru pacienții care au primit Trastuzumabum emtansinum ca terapie de linia a doua comparativ cu populația generală (diferența de efect nu a fost semnificativă statistic). Argumentele generate de acest rezultat au fost: puterea redusă a testului și neidentificarea unui motiv plauzibil din punct de vedere biologic care să explice efectul diferit de al altor tratamente anterioare. Analiza de subgrup nu a fost considerată suficient de fiabilă în vederea fundamentării deciziei de utilizare a trastuzumabum emtansinum ca tratament de linia a doua.

Rezultatele considerate relevante au fost:

- creșterea valorii mediane a supraviețuirii globale cu 5.8 luni (30.9 luni pentru grupul trastuzumab emtansine vs. 25.1 luni pentru lapatinib+capecitabină), și
- HR=0.68 95%CI [0.55-0.85], p<0.001.

Modelul propus de companie a fost considerat potrivit în vederea estimării cost-eficacității trastuzumab emtansinum dar pentru un orizont de timp de 15 ani (nu 10 cât a sugerat solicitantul); în



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

cadrul acestui model s-au considerat echivalente clinic: capecitabina și vinorelbina, trastuzumab+capecitabină și trastuzumab+vinorelbina.

În evaluarea SFP trastuzumab emtansin a dovedit o utilitate mai mare față de comparatori, pacienții au raportat că s-au simțit mai bine și au avut mai puține efecte nedorite comparativ cu grupul care a utilizat lapatinib+capecitabină.

Comitetul de evaluare a precizat că a luat în considerare design-ul deschis al studiului care ar fi putut genera bias în ceea ce privește rezultatele, dar a concluzionat că valoarea marginală crescută de utilitate pentru trastuzumab emtansin evaluată la pacienții care nu au prezentat progresia bolii a fost acceptată. Modelul a prevăzut descreșteri numai pentru 3 efecte adverse și costuri pentru 2 reacții adverse. S-a precizat că ar fi trebuit incluse reducerea utilității și creșterea costurilor asociate evenimentelor adverse care au fost frecvent raportate în EMILIA.

Nu au fost identificate grupuri specifice de pacienți pentru care tehnologia este cost-eficientă.

În lipsa schemei de acces pentru pacienți valoarea ICER pentru trastuzumab emtansin comparativ cu lapatinib+capecitabină este £167,200/QALY câștigat iar cea calculată de grupul ERG a fost similară, £166,400/QALY câștigat. Analiza ICER (rata incrementală de cost-eficiență) pentru trastuzumab emtansin (calculată în absența unei scheme de acces pentru pacienți) a depășit valoarea-prag stabilită conform resurselor NHS. Comitetul experților evaluatori a apreciat că medicamentul cu DCI Trastuzumab emtansin a întrunit criteriile de examinare la sfârșitul duratei de viață dar chiar și ținând cont de beneficiile adiționale privind calitatea vieții (cuantificate prin indicatorul QALY) acesta nu este un tratament cost-eficient.

Compania Roche a convenit cu Departamentul Sănătății asupra unui sistem de acces pentru pacienți prin care se oferă un discount simplu la prețul de listă pentru trastuzumab emtansin, cu reducerea aplicată la punctul de cumpărare sau de facturare. În raportul NICE se menționează că nivelul discount-ului comercial este confidențial.

Concluzia raportului de evaluare emis de NICE a fost că trastuzumab emtansin nu reprezintă un tratament cost-eficient pentru neoplasmul mamar în Marea Britanie, chiar dacă sunt luate în considerare beneficiile QALY privind prelungirea vieții (cu 3 luni în termeni de supraviețuire globală) și schema de acces pentru pacienți.

Solicitantul a precizat că trastuzumab emtansin este rambursat în Marea Britanie prin Cancer Drug Fund

2.3. SMC

Trastuzumab emtansin a fost evaluat tehnic de autoritatea competentă din Scoția pentru indicația: „monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2- pozitiv metastatic sau



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan, separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a 6 luni de la terminarea tratamentului adjuvant"[11].

Deși Kadcyła (Trastuzumabum emtansine) a demonstrat prelungirea supraviețuirii globale cu 6 luni față de tratamentul comparativ, costurile terapiei au fost considerate mai mari față de beneficii iar medicamentul nu a fost recomandat în vederea utilizării în regim rambursat de NHS Scoția.

Informații privind eficacitatea clinică

Cancerul de sân este cel mai frecvent tip de neoplasm diagnosticat la femei, în Scoția. Forma metastatică este incurabilă iar experții SMC admit că este nevoie de terapii eficiente pentru această patologie.

Studiul clinic EMILIA a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic și relevantă clinic în ceea ce privește SFP și SG la pacienții cu cancer de sân metastatic, HER2+ tratați cu trastuzumab emtansine comparativ cu lapatinib plus capecitabină. Calitatea vieții a fost menținută pentru mai mult timp în emtansine trastuzumab grupul față de lapatinib plus capecitabina group.

Utilizarea de studii clinice cu design deschis este o practică standard în oncologie când se compară tratamente cu administrări diferite (intravenos versus oral). Supraviețuirea fără progresia bolii a fost evaluată de o comisie independentă. Supraviețuirea globală determinată de trastuzumab emtansine a fost demonstrată într-o analiză intermediară. În studiul EMILIA, 62% și respectiv 37% dintre pacienți au prezentat un status de performanță de 0 și respectiv 1 ceea ce nu este considerat reprezentativ pentru practica clinică din Scoția.

Trastuzumab emtansin este un tratament inovator care prezintă o eficacitate superioară față de terapia curentă (capecitabină sau capecitabină+trastuzumab) în termeni de SFP și SG precum și o toxicitate redusă. Rezultatele analezelor de sensibilitate au fost favorabile pentru Kadcyła. Limitările analizei au constat în lipsa evaluărilor privind heterogenitatea și a siguranței relative pentru trastuzumab și capecitabină. Se recomandă monitorizarea regulată a efectelor adverse produse de trastuzumab emtansine inclusiv a numărului de trombocite, funcției hepatice, cardiace, a semnelor și simptomelor de neurotoxicitate. Posologia pentru trastuzumab emtansine este diferită în funcție de pacient și există riscul unor erori de medicație.

A fost organizată o ședință cu reprezentanți ai pacienților și specialiști clinicieni în vederea evaluării beneficiului adițional prezentat de Kadcyła. Principalele idei discutate au vizat:

- severitatea patologiei - cancerul de sân metastatic este un subtip agresiv care apare predominant la femeile mai tinere,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- inovația terapeutică prezentată de trastuzumabum emtansinum care crește supraviețuirea și calitatea vieții,
- ameliorarea toleranței și calitatea superioară a vieții care influențează pozitiv funcționarea în parametri normali (avantaj pentru bolnavii diagnosticați cu neoplasm mamar metastatic,
- raportările pacienților referitoare la revenirea la locul de muncă și desfășurarea diferitelor activități, inclusiv cele sociale,
- susținerea utilizării medicamentului în Scoția în cadrul grupului PACE.

Informații privind analiza de economie sanitară

Compania a prezentat o analiză de cost-utilitate pentru trastuzumab emtansin comparativ cu capecitabina pentru pacienții diagnosticați cu cancer de sân HER2+ inoperabil local avansat sau metastatic care au primit anterior trastuzumab și un taxan separat sau în asociere. A fost folosit un model Markov care a inclus 3 indicatori: supraviețuirea fără progresia bolii, după progresia patologiei și deces. Orizontul de timp al analizei a fost considerat 10 ani.

Datele clinice utilizate în model s-au bazat pe rezultatele obținute din studiul EMILIA și alte analize intermediare. Estimările SFP și SG au fost extrapolate prin funcții parametrice. Deoarece extrapolarea datelor s-a realizat pentru brațul lapatinib+capecitabină, compania a trebuit apoi să ajusteze datele pentru a estima eficacitatea relativă a capecitabinei în monoterapie.

Valorile de utilitate au fost estimate folosind metode dintr-un studiu publicat în Marea Britanie care a avut la bază jocuri de noroc standard pentru a determina calitatea vieții în diferite stadii de neoplasm mamar metastatic. Valoarea de utilitate pentru SFP a fost estimată separat pentru fiecare braț al modelului prin ajustare pentru boala stabilă, folosind ratele de răspuns relative. Acest lucru a condus la o valoare de utilitate mai mare pentru pacienții din brațul trastuzumab emtansin față de brațul capecitabinei (0,78 vs 0,72). Valoarea de utilitate pentru progresia bolii a fost estimată la 0.5. Costul medicamentelor, costurile de administrare, farmaceutice și cheltuielile legate de evenimente adverse au fost luate în considerare. S-au inclus vizite la domiciliu, asistență medicală de comunitate, contactarea medicilor de familie și asistența de specialitate.

Rezultatul analizei a fost un QALY de £ 111,095 bazat pe un cost incremental de £ 97,989 și un QALY câștigat de 0.88. În conformitate cu schema de acces pentru pacienți, a fost oferit un preț redus (confidențial) pentru acest medicament. În urma analizei s-au constatat următoarele probleme, menționate în raport:

- extrapolarea nu a fost considerată potrivită și ar fi putut produce supraestimarea SG în brațul trastuzumab emtansin; era mai indicată o abordare alternativă prin care s-ar fi obținut un ICER de £ 109K per QALY,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- lipsesc date privind compararea directă (*head-to-head*) a trastuzumab emtansin cu capecitabina; s-ar fi obținut un ICER cuprins între £ 90k și £ 166k per QALY,
- comparația cu capecitabina a fost considerată relevantă dar existau și alte tratamente care nu au fost considerate în analiză; analiza de sensibilitate pentru trastuzumab emtansine și capecitabină+trastuzumab a determinat un cost per QALY de £ 122k,
- evenimentele adverse posibile după administrarea de lapatinib+capecitabină au fost aplicate monoterapiei cu capecitabină în modelul propus de companie, ceea ce va determina supraestimarea reacțiilor adverse în brațul comparator.

Comitetul de evaluare a luat în considerare beneficiile trastuzumabului emtansin privind prelungirea supraviețuirii, ameliorarea semnificativă a calității vieții și lipsa tratamentelor eficiente dar datorită gradului crescut de incertitudine privind costurile și modelul economic, nu a recomandat utilizarea medicamentului Kadcyła în sistemul asigurărilor sociale de sănătate.

2.4. IQWiG

Trastuzumabum emtansinum a fost evaluat de Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficiență în Asistența Medicală în vederea estimării beneficiului adițional pentru pacienții care prezintă neoplasm mamar cu receptor al factorului de creștere epidermal uman HER2 pozitiv, nerezecabil, local avansat sau metastatic, care au fost tratați anterior cu trastuzumab și un taxan în monoterapie sau în asociere. Pacienții trebuie să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a 6 luni de la terminarea tratamentului adjuvant [12].

Studiul clinic care a stat la baza analizei a fost EMILIA.

Rezultatele obținute au vizat 4 subcategorii populaționale, în funcție de comparatorii utilizați:

- ❖ subpopulația a – pacienți cu neoplasm mamar HER2+ local avansat, nerezecabil – nu au fost culesse informații relevante pentru comparatorul *radioterapie* aprobat de G-BA, astfel încât beneficiul adițional pentru trastuzumab emtansin nu a fost dovedit,
- ❖ subpopulația b - pacienți cu neoplasm mamar HER2+ local avansat, nerezecabil tratați anterior cu antraciline, taxani și trastuzumab
 - mortalitatea – SG: 30.9 luni [25.4; NA] în brațul trastuzumab emtansin (n=303) comparativ cu 23.7 luni [20.9; 33.9] în brațul lapatinib+capecitabină (n=302); HR: 0.70 [0.53; 0.92], p=0,010; prelungirea vieții este semnificativă deci există o indicație privind beneficiul adițional pentru trastuzumab emtansin în termeni de SG comparativ cu lapatinib+capecitabină;
 - calitatea vieții (indicatorul TOI-PFB) – întârzierea agravării: 6.6 luni [5.4;8.9] în brațul trastuzumab emtansin (n=277) comparativ cu 5.5 luni [4.2;6.9] în brațul



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- lapatinib+capecitabină (n=302); HR: 0.80 [0.65; 0.99], p=0.0495; trastuzumab emtansin a determinat întârzierea agravării dar s-a constatat un risc crescut de bias referitor la acest indicator; efectul a fost diferit în funcție de paramentru *etnie*: la pacienții caucazieni trastuzumab emtansine a prezentat un beneficiu adițional comparativ cu lapatinib+capecitabină; la cei de altă etnie, beneficiul adițional nu a fost demonstrat;
- evenimentele adverse – trastuzumab emtansin (n=300), lapatinib+capecitabină (n=297)
 - evenimentele adverse severe – HR: 0.85 [0.59; 1.23] p=0.386; nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri de tratament;
 - întreruperea tratamentului datorită evenimentelor adverse – HR: 0.50 [0.29; 0.87] p=0.013; s-a observat o diferență semnificativă statistic în favoarea trastuzumab emtansin comparativ cu lapatinib+capecitabină;
 - evenimentele adverse severe de grad CTCAE ≥ 3 – valoarea HR: 0.61 [0.48; 0.77] p<0.001;
 - hemoragie – HR: 2.17 [1.52; 3.10] p<0.001; s-a constatat că există un risc mai mare în cazul folosirii trastuzumab emtansine;
 - diaree (de grad ≥ 3) – 7 (2.3%) pacienți din grupul trastuzumab emtansine versus 59 (19.9%) din grupul lapatinib+capecitabină; RR: 0.12 [0.05;0.25], p<0.001; s-a demonstrat că pacienții tratați cu trastuzumab emtansin prezintă un risc redus de a fi afectați de diaree comparativ cu lapatinib+capecitabină;
 - sindromul *mână-picior* (de grad CTCAE ≥ 3) – 0 cazuri în grupul trastuzumab emtansine vs 53 (17.8%) în grupul lapatinib+capecitabină; Peto-OR 0.11 [0.06;0.19], p<0.001; rezultatele obținute demonstrează superioritatea trastuzumab emtansin comparativ cu asocierea lapatinib+capecitabină;
 - ❖ subpopulația c - pacienți cu neoplasm mamar HER2+ local avansat, nerezecabil tratați anterior cu taxani și trastuzumab (nu și cu antraciline) – nu au fost prezentate informații relevante pentru această categorie și beneficiul adițional pentru trastuzumab emtansin nu a fost demonstrat;
 - ❖ subpopulația d - pacienți cu neoplasm mamar HER2+ local avansat, nerezecabil tratați anterior cu taxani și trastuzumab, pentru care terapia cu antraciline nu reprezintă o opțiune – lipsa datelor relevante a împiedicat demonstrarea beneficiului adițional pentru trastuzumab emtansin.
-
-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabelul II – *Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional prezentat de trastuzumabum emtansinum*

Indicația	Comparatorul relevant	Beneficiul adițional
Pacienți cu neoplasm mamar HER2+ local avansat, nerezecabil (subpopulația a)	Radioterapie	Nu a fost demonstrat
Pacienți cu neoplasm mamar HER2+ care au primit tratament anterior cu antraciline, taxani și trastuzumab (subpopulația b)	Lapatinib+capecitabină	Beneficiul adițional este major
Pacienți cu neoplasm mamar HER2+ care au primit tratament anterior cu taxani și trastuzumab (subpopulația c)	Antraciline (doxorubicină, epirubicină)	Nu a fost demonstrat
Pacienți cu neoplasm mamar HER2+ care au primit tratament anterior cu taxani și trastuzumab și pentru care terapia cu antraciline nu este o opțiune (subpopulația d)	Tratament individual în funcție de medicamentul autorizat	Nu a fost demonstrat

În raport se precizează că rezultatele diferă semnificativ de cele prezentate de compania solicitantă.

2.5. GB-A

Comitetul Federal a publicat pe site-ul propriu rezoluția pentru medicamentul Trastuzumabum emtansinum [13] prin care aprobă concluziile prezentate în raportul tehnic IQWiG.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel III - Rezultatele obținute în urma analizei eficacității medicamentului Trastuzumabum emtansinum

Obiectiv	Brațul intervențional Trastuzumabum emtansin		Brațul de control Lapatinib+Capecitabină		Intervenție vs.monitorizare	
	N	Luni (mediana) [95%CI]	N	Luni (mediana) [95%CI]	Estimarea efectului [95%CI], p, AD	
Mortalitate SG	303	30.9 [25.4; NA]	302	23.7 [20.9; 33.9]	HR:0.70 [0.53;0.92], 0.010, 7.2 luni	
Morbiditate SFP	303	9.0 [7.3; 10.6]	302	6.9 [6.0;8.3]	HR:0.69 [0.55;0.85], <0.001, 2.1 luni	
Calitatea vieții Durata până la agravare	277	6.6 [5.4; 8.9]	278	5.5 [4.2;6.9]	HR:0.80 [0.65;0.99], =0.049, 1.1 luni	
Efecte adverse						
Global	300	288 (96)	297	289 (97.3)	NA	Ajustare NA
Severe (grad≥ 3)	300	128 (42.7)	297	172 (57.9)	RR:0.74 [0.63;0.87], <0.001	HR:0.61 [0.48;0.77], <0.001
EAS per total	300	57 (19)	297	58 (19.5)	RR:0.97 [0.70;1.35], 0.870	HR:0.85 [0.59;1.23], 0.386
Întreruperi ale tratamentului datorită EA	300	21 (7)	297	34 (11.4)	RR:0.61 [0.36;1.03], 0.064	HR:0.50 [0.29;0.87], 0.013
Efecte adverse care prezintă un interes deosebit						
Hemoragie (grad 1-3)	300	99 (33)	297	44 (14.8)	RR: 2.23 [1.62;3.06], <0.001	
Diaree (grad≥ 3)	300	7 (2.3)	297	59 (19.9)	RR:0.12 [0.05;0.25], <0.001	
Eritem acral indus de chimioterapie (grad 3)	300	0	297	53 (17.8)	Peto OR:0.11 [0.06;0.19], <0.001	





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Trastuzumabum emtansinum este rambursat în 18 state membre ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie (prin Cancer Drug Fund), Olanda, Slovenia, Spania, Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidurilor clinice referitoare la tratamentul în neoplasmul mamar avansat

Ghidul clinic ESMO publicat în anul 2016 [14] 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) sau la cei netratați: trastuzumabum sau chimioterapie + trastuzumabum (asociere considerată terapeutic superioară datorită valorilor SFP și SG comparativ cu chimioterapia + lapatinib)- nivel de evidență IA;
- ❖ în neoplasmul mamar metastatic HER2+ netrat anterior cu pertuzumab se poate utiliza pertuzumab și în afara primei linii terapeutice– nivel de evidență IIC,
- ❖ după terapia cu trastuzumab, **trastuzumab emtansin**, ca a doua linie de tratament, prezintă 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,
- ❖ 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 și sunt disponibile; în prezent nu s-a stabilit ordinea optimă a acestor tratamente- nivel de evidență IB,
- ❖ toxicitatea medicamentelor (dezvoltată în urma unei utilizări îndelungate sau prezentă la nivel local) trebuie luată în considerare (se recomandă radioterapia stereotactică în locul radioterapiei cerebrale atunci când este disponibilă și se poate utiliza (de exemplu, pentru un număr limitat de metastaze cerebrale).

În ghidul clinic american publicat în anul 2016 de NCCN [15] tratamentul neoplasmului mamar avansat HER2+ se realizează după cum urmează:



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- + 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 ≥ 1 cm – recomandare categoria 1;
- + trastuzumab se administrează în mod optim, simultan cu paclitaxel (în cadrul terapiei cu doxorubicin+ciclofosamidă) 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:
 - antraciclină (doxorubicină) + ciclofosamidă urmate de paclitaxel + trastuzumab \pm pertuzumab; se menționează că trastuzumab asociat cu o antraciclină generează toxicitate cardiacă semnificativă; se recomandă evitarea utilizării concomitente a trastuzumab+pertuzumab+antraciclină,
 - docetaxel + carboplatin + trastuzumab \pm pertuzumab,
- + alte scheme terapeutice:
 - doxorubicină + ciclofosamidă urmate de paclitaxel + trastuzumab \pm 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



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

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.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Costurile terapiei

Solicitantul a propus drept medicament comparator pentru Trastuzumabum emtansinum, medicamentul lapatinibum. Acesta nu este un comparator relevant deoarece nu a fost inclus pe lista care cuprinde *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală*, aprobată prin Hotărâre a Guvernului României, pentru indicația care face obiectul evaluării prezentului raport.

Apreciem drept pertinente afirmațiile solicitantului referitoare la lipsa unui medicament comparator adecvat pentru practica medicală din România și considerăm că în prezent, conform O.M.S. 861/2014 cu modificări și completări ulterioare, nu există comparator relevant pentru medicamentul cu DCI Trastuzumabum emtansinum.

5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	30
1.2. NICE/SMC – nu recomandă trastuzumabum emtansine	0	
1.3. IQWIG/G-BA - au fost publicate raportul de evaluare și rezoluția	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 țări	25	25
3. Costurile terapiei – nu există comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ		55 puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Trastuzumabum emtansinum nu întrunește punctajul de admitere 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. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Kadcyla 100mg, 160mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf,
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Kadcyla 100mg, 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Avis 19 mars 2014*;
3. Les cancers en France en 2013 [Cancers in France in 2013]. Collection état des lieux et des connaissances [Inventory and assessment of current knowledge] collective work published by the INCa [French National Cancer Institute], Boulogne-Billancourt, January 2014,



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

4. Dawood S, Broglio K, Ensor J, et al. *Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer*. Ann Oncol 2010; 21:2169-2174.
5. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*, Arch. Pathol. Lab. Med. 2007; 131(1):18-43,
6. INCa. *Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées [Molecular genetic testing for access to targeted therapies]*, Collection Rapports & synthèses, [Collection of Reports and Summaries], collective work Boulogne-Billancourt. December 2011,
7. National Comprehensive Cancer Network for *Breast cancer*, NCCN 2013,
8. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. *Evaluation of HER2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens*. J. Clin. Oncol. 2002; 20(14):3095-3105,
9. Gligorov J. *Trastuzumab après progression chez les patientes HER2+ ayant un cancer du sein avancé: résultats de l'étude GBG-26/BIG 03-05. [Trastuzumab after progression in HER2 + patients with advanced breast cancer: results of the GBG-26/BIG 03-05 study]*. Lettre Cancérologue. June 2009. Vol. XVIII - no. 6: page 318,
10. The National Institute for Health and Care Excellence, *Guidance in Development, Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane*, TA 371 published in 16 December 2015,
11. Scottish Medicines Consortium, *Trastuzumab emtansine 100 mg și 160 mg powder for concentrate for solution for Infusion(Kadcyla)*, SMC No. 990/14,
12. IQWiG, *Trastuzumab emtansine – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, A14-01, 28 March 2014,
13. GBA, *Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII-Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a*, 19 June 2014,
14. 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
15. National Comprehensive Cancer Network, *Breast Cancer*, version 2.2016.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu

