



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM**

**INDICAȚIE:** *în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe scheme de tratament anti-HER2*

Data depunerii dosarului

15.03.2022

Numărul dosarului

3668

**PUNCTAJ: 72**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Trastuzumabum Deruxtecanum  
1.2. DC: Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1.3 Cod ATC: L01XC41  
1.4 Data eliberării APP: 18 Ianuarie 2021  
1.5. Deținătorul de APP: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Germania  
1.6. Tip DCI: nou  
1.7. Forma farmaceutică: conținut pentru administrare,

| Forma farmaceutică    | Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Concentrație          | 100 mg/5 ml (20 mg/ml)                                                                |
| Calea de administrare | intravenoasă                                                                          |
| Mărimea ambalajului   | cutie cu 1 flac. din sticlă brună de 10 ml care conține 100 mg trastuzumab deruxtecan |

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

|                                             |              |
|---------------------------------------------|--------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj              | 8.578,43 lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 428,92       |

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

### Doze și mod de administrare

Enhertu trebuie prescris de către un medic și administrat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

**Enhertu nu trebuie înlocuit cu trastuzumab sau cu trastuzumab emtanzină.**

Pacienții cărora li se administrează tratament cu trastuzumab deruxtecan trebuie să aibă un status documentat de tumoră HER2 pozitivă, definit printr-un scor de 3 + prin diagnostic imunohistochimic (IHC) sau printr-un raport  $\geq 2$  prin hibridizare *in situ* (HIS) sau prin hibridizare cu fluorescență *in situ* (HFIS) evaluat cu un dispozitiv medical pentru



diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcajul CE. Dacă nu este disponibil un dispozitiv pentru DIV cu marcajul CE, statusul HER2 trebuie evaluat prin intermediul unui test alternativ validat.

Doza recomandată de Enhertu este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Enhertu pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute. Se pot administra medicamente antiemetice, conform practicii medicale locale și conform toleranței pacientului, pentru profilaxie sau tratament.

Viteza de perfuzie a Enhertu trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă simptome asociate perfuziei. Administrarea de Enhertu trebuie oprită definitiv în cazul apariției reacțiilor severe asociate perfuziei.

#### Mod de administrare

Enhertu este destinat administrării intravenoase. Trebuie reconstituit și diluat de către un profesionist din domeniul sănătății și administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Enhertu nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Enhertu la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani.

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\geq 60$  și  $< 90$  ml/min) sau moderată (ClCr  $\geq 30$  și  $< 60$  ml/min). Posibila necesitate de a ajusta doza la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi stabilită, din cauza datelor insuficiente. O incidență mai mare a BPI de gradul 1 și 2 a fost observată la pacienții cu insuficiență renală moderată. Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie monitorizați cu atenție.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu bilirubinemie totală  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), indiferent de valoarea serică a aspartat transaminazei (AST). Posibila necesitate de a ajusta doza la pacienții cu bilirubinemie totală  $> 1,5$  ori LSVN, indiferent de valoarea serică a AST, nu poate fi stabilită, din cauza datelor insuficiente; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Enhertu la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „**aprobare condiționată**”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS - Franța

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 16 iunie 2021, condiționează menținerea **beneficiului moderat** în cazul reevaluării medicamentului ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) pentru o perioadă limită de maximum 18 luni de la data prezentului aviz, pe baza rezultatelor studiului de fază II DESTINY-BREAST 02 (rezultatele privind PFS sunt așteptate cel târziu în martie 2022).

ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) reprezintă o opțiune de tratament de linia a treia după eșecul terapiei trastuzumab/pertuzumab în asociere cu un taxan și apoi cu trastuzumab emtansine. În absența datelor comparative, locul acesteia față de alternativele disponibile rămâne de clarificat. Trebuie remarcat faptul că studiul de fază II non-comparativ care l-a evaluat a inclus doar pacienți în stare generală bună și că metastazele cerebrale active au făcut parte din criteriile de neincluție. Comisia reamintește că pentru aceeași linie de tratament, există o alternativă cu un nivel mai bun de dovezi reprezentată de tucatinib [TUKYSA] (APP obținut la data de 02.11.2021).

La data de 19 mai 2022, HAS emite decizia nr.2022.0166/DC/SE de acces timpuriu (în mod excepțional și temporar) la medicamentul Enhertu, ca urmare a avizului Comisiei de Transparență din data de 11 mai 2022, care a acordat aviz favorabil de acces timpuriu pentru următoarea indicație: „Enhertu, în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu HER2-pozitiv nerezecabil sau metastatic **care au primit anterior o linie de tratament anti-HER2**”.

Pacienții sunt eligibili dacă:

- au primit tratament anterior pentru boală local avansată sau metastatică, sau
- au prezentat progresia bolii în timpul tratamentului adjuvant sau la șase luni de la încheierea acestuia.

Autorizația de acces timpuriu a fost emisă pentru o durată de 12 luni, ca urmare a furnizării noilor date de eficacitate ale studiului DESTINY-Breast03.

### NICE

Ghidul de evaluare NICE publicat la data de 26 mai 2021 face următoarele recomandări:

Trastuzumab deruxtecan **este recomandat pentru utilizare în cadrul Cancer Drugs Fund** (Fondul pentru medicamente pentru tratamentul cancerului) ca o opțiune pentru tratarea cancerului de sân HER2-pozitiv nerezecabil sau metastatic la adulți după 2 sau mai multe terapii anti-HER2. Este recomandat **doar** dacă sunt respectate condițiile din contractul de acces la tratament.

Această recomandare nu are scopul de a afecta tratamentul cu trastuzumab deruxtecan care a fost inițiat în NHS înainte de publicarea acestui ghid. Persoanele care urmează un tratament în afara acestei recomandări pot continua tratamentul fără modificarea aranjamentelor de finanțare existente înainte de publicarea acestui ghid, până când ele și clinicianul lor NHS consideră că este necesară oprirea tratamentului.

Comisia face aceste recomandări luând în considerare următoarele aspecte:

- Tratamentul actual pentru cancerul de sân HER2-pozitiv nerezecabil sau metastazat include terapii anti-HER2. După 2 sau mai multe terapii anti-HER2, îngrijirea standard este chimioterapia (cum ar fi capecitabină, vinorelbina sau eribulină). Trastuzumab deruxtecan este o terapie anti-HER2 care ar fi utilizată după 2 sau mai multe terapii anti-HER2.
- Dovezile din studiile clinice sunt limitate. Există un studiu cu trastuzumab deruxtecan non-comparativ, ceea ce înseamnă că nu este comparat direct cu niciun alt tratament. Comparațiile indirecte ale trastuzumab deruxtecan cu chimioterapia sugerează că acesta poate crește durata de timp până la progresia bolii și durata de viață a pacienților. Cu toate acestea, durata de viață a pacienților este incertă, deoarece există diferențe între studiile incluse în comparațiile indirecte, iar datele finale ale studiului cu trastuzumab deruxtecan în monoterapie nu sunt încă disponibile. Din acest motiv, estimările cost-eficacității sunt foarte incerte și trastuzumab deruxtecan nu poate fi recomandat pentru utilizare de rutină în NHS.
- Terapia cu trastuzumab deruxtecan ar putea fi rentabilă dacă datele ulterioare ar demonstra că terapia crește durata de viață a pacienților. Există un alt studiu în derulare care compară direct trastuzumab deruxtecan cu terapiile anti-HER2 plus chimioterapie. Datele din studiile cu trastuzumab deruxtecan și din practica NHS ar ajuta la abordarea incertitudinii cu privire la eficacitatea clinică. Prin urmare, trastuzumab deruxtecan este recomandat pentru utilizare în cadrul Cancer Drugs Fund.

#### SMC

Conform avizului SMC publicat la data de 17 ianuarie 2022, **SMC a acceptat trastuzumab deruxtecan pe baza datelor interimare (aprobare temporară)**, pentru tratamentul cancerului de sân HER2-pozitiv, conform indicației de la punctul 1.9. Aprobarea temporară este o opțiune disponibilă pentru SMC pentru anumite medicamente. Aceasta înseamnă că trastuzumab deruxtecan este acceptat pentru utilizare sub rezerva evaluării și reevaluării continue, odată ce sunt disponibile dovezi suplimentare.

În adoptarea acestui aviz, SMC a luat în considerare discount-ul confidențial oferit de compania farmaceutică, care îmbunătățește rentabilitatea tratamentului cu trastuzumab deruxtecan. În plus, SMC a reușit să aplice o abordare mai flexibilă în evaluare, deoarece este vorba despre o afecțiune rară cu o speranță de viață mai mică de 3 ani a pacienților în cazul tratamentelor disponibile în prezent.

Atunci când SMC evaluează un medicament, ține cont de nevoile tuturor pacienților din cadrul NHS Scotland, nu numai ale celor care pot fi tratați cu medicamentul luat în considerare.

### **IQWIG/G-BA**

Pe site-urile autorităților germane de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale IQWIG/G-BA, nu există publicat un raport de evaluare a eficacității și siguranței DCI trastuzumab deruxtecan (DC ENHERTU) pentru indicația de la punctul 1.9.

### **3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **13** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Germania, Luxemburg, Suedia, Cipru și Finlanda – rambursare integrală; Portugalia, Grecia, Franța, Cehia, Ungaria și Polonia – rambursare individuală.

#### **STUDIUL CLINIC DESTINY-Breast01 DE EVALUARE A EFICACITĂȚII ȘI SIGURANȚEI ENHERTU – linia a 3-a și ulterioare de tratament**

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Breast01, un studiu de fază 2, multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, care a înrolat pacienți cu cancer mamar nerezecabil și/sau metastazat, HER2 pozitiv, cărora li se administraseră anterior două sau mai multe scheme anti-HER2, inclusiv trastuzumab emtanzină (100%), trastuzumab (100%) și pertuzumab (65,8%). Probele de tumoră mamară arhivate trebuiau să indice pozitivitate HER2, definită ca HER2 IHC 3+ sau ISH pozitive. Studiul a exclus pacienții cu istoric de BPI tratată sau BPI la selecție, pacienții cu metastaze cerebrale netratate sau simptomatice și pacienții cu istoric de boală cardiacă semnificativă clinic. Pacienții înrolați au avut cel puțin 1 leziune măsurabilă conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1). Enhertu a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză de 5,4 mg/kg, o dată la trei săptămâni, până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile.

Parametrul măsurat cu privire la criteriul principal eficacitate a fost rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat, conform RECIST v1.1, la populația cu intenție de tratament (ITT), conform evaluării efectuate de o comisie independentă centrală de revizuire. Parametrul măsurat cu privire la criteriul secundar de eficacitate a fost durata răspunsului (DR).

La cei 184 de pacienți înrolați în DESTINY-Breast01, caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost: vârstă mediană de 55 de ani (interval: 28 până la 96); 65 de ani sau peste (23,9%); femei (100%); rasă albă (54,9%), asiatici (38,0%), rasă neagră sau afro-americană (2,2%); status de performanță al Grupului estic de cooperare în oncologie (ECOG) 0 (55,4%) sau 1 (44,0%); status al receptorului hormonal (pozitiv: 52,7%); prezența



bolii viscerale (91,8%); metastaze cerebrale tratate anterior și stabile (13,0%); numărul median de terapii anterioare în stadiul metastatic: 5 (interval: 2 până 17); suma diametrelor leziunilor țintă (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

O analiză preliminară (durata mediană a urmăririi de 11,1 luni [interval: cuprins între 0,7 și 19,9 luni]) a demonstrat o rată de răspuns obiectiv confirmat de 60,9% (ÎI 95%: 53,4, 68,0), 6,0% dintre pacienți având un răspuns complet și 54,9% un răspuns parțial; 36,4% au avut boală stabilă, 1,6% au prezentat progresia bolii și 1,1% nu au putut fi evaluați. Durata mediană a răspunsului la momentul respectiv a fost de 14,8 luni (ÎI 95%: 13,8, 16,9), 81,3% dintre pacienții respondenți având un răspuns de ≥ 6 luni (ÎI 95%: 71,9, 87,8). Rezultatele de eficacitate provenite în urma unui termen actualizat de întrerupere a colectării datelor, cu o durată mediană a urmăririi de 20,5 luni (interval: cuprins între 0,7 și 31,4 luni) sunt prezentate în Tabelul nr.1.

Activitatea antitumorală consecventă a fost observată în rândul tuturor subgrupurilor specificate pe baza terapiei anterioare cu pertuzumab și statusului receptorului hormonal.

**Tabelul nr.1: Rezultatele eficacității din DESTINY-Breast01 (setul de analiză cu intenție de tratament)**

|                                                       | <b>DESTINY-Breast01<br/>N = 184</b> |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Rată de răspuns obiectiv confirmată (ÎI 95%)*†</b> | <b>61,4% (54,0, 68,5)</b>           |
| Răspuns complet (RC)                                  | 6,5%                                |
| Răspuns parțial (RP)                                  | 54,9%                               |
| <b>Durata răspunsului ‡</b>                           |                                     |
| Mediană, luni (ÎI 95%)                                | 20,8 (15,0, NR)                     |
| % cu durata răspunsului ≥ 6 luni (ÎI 95%)§            | 81,5% (72,2, 88,0)                  |

ÎI 95% pentru RRO calculat folosind metoda Clopper-Pearson

ÎI = interval de încredere

ÎI 95% calculate folosind metoda Brookmeyer-Crowley

\*Răspunsurile confirmate (de comisia independentă centrală de revizuire, în regim orb) au fost definite ca răspuns înregistrat drept RC/RP, confirmat prin imagistică repetată la nu mai puțin de 4 săptămâni după vizita la care s-a observat prima dată răspunsul.

†Dintre cei 184 de pacienți, 35,9% au avut boală stabilă, 1,6% au avut boală progresivă și 1,1% nu au putut fi evaluați.

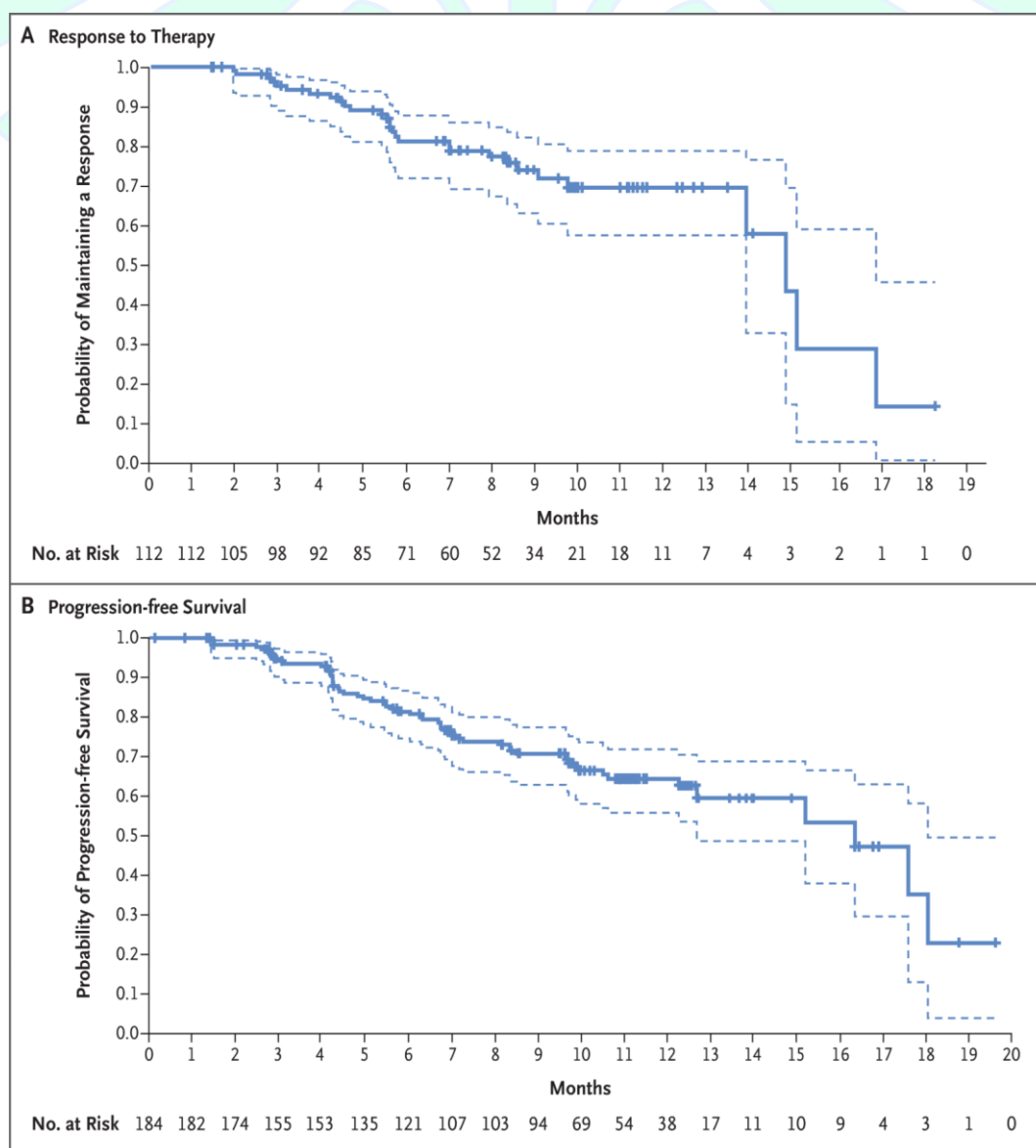
‡Include 73 pacienți cu date cenzurate

Analizele de subgrupuri prespecificate au arătat răspunsuri consistente la nivel demografic și prognostic de subgrup, inclusiv în cazul pacienților cu administrare anterioară de pertuzumab (78 din 121 de pacienți [64%]), cu status pozitiv al receptorilor hormonați, 56 din 97 de pacienți [58%]; cu status negativ, 55 din 83 pacienți [66%], și în cazul pacienților care au primit trastuzumab deruxtecan imediat după terapia inițială cu trastuzumab emtansin (36 din 56 de pacienți [64%]).

Durata mediană a răspunsului a fost de 14,8 luni (IC 95%, 13,8 - 16,9). Mediana supraviețuirii fără progresie a fost de 16,4 luni (IC 95%, 12,7 - NA) în cazul tuturor pacienților și de 18,1 luni (IC 95%, 6,7 - 18,1) în cazul celor 24 de pacienți care au fost înrolați cu metastaze cerebrale tratate și asimptomatice. Supraviețuirea globală estimată a fost

de 93,9% (IC 95%, 89,3 la 96,6) la 6 luni și 86,2% (IC 95%, 79,8 la 90,7) la 12 luni; supraviețuirea globală mediană nu a fost atinsă.

În figura 1 sunt prezentate analiza Kaplan-Meier a duratei răspunsului și a supraviețuirii fără progresia bolii. Graficul A prezintă durata răspunsului în cazul terapiei cu trastuzumab deruxtecan la cei 112 pacienți care au avut un răspuns complet sau parțial dintre cei 184 de pacienți care au fost înrolați în studiu. Graficul B arată probabilitatea de supraviețuire fără progresie în populația generală. Din cei 184 de pacienți, 48 au avut boală progresivă și 10 au murit la 20 de luni; datele pentru 126 de pacienți au fost cenzurate, așa cum este indicat de bifările prezente în cele două grafice. Progresia bolii a fost evaluată cu utilizarea Criteriilor de evaluare a răspunsului modificate în tumorile solide, versiunea 1.1. În fiecare grafic, liniile întrerupte indică intervalul de încredere de 95%.



**Figura 1. Analiza Kaplan-Meier a duratei răspunsului și a supraviețuirii fără progresie**



### Toleranță

Frecvența evenimentelor adverse grave (EA) a fost de 27,2%, iar cea a reacțiilor adverse de grad  $\geq 3$  a fost de 61,4%. Tratamentul cu ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) este asociat cu un risc de boală pulmonară interstițială potențial gravă. Frecvența bolii pulmonare interstițiale asociate tratamentului a fost de 15,2% (28/184), din care 2,7% au dus la deces (5/184).

### STUDIUL CLINIC DESTINY-Breast03 – linia a 2-a de tratament

Studiu de fază 3, multicentric, randomizat, deschis, cu grupuri paralele, care a comparat eficacitatea tratamentului cu Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) pentru cancerul mamar HER2-pozitiv la subiecți cu cancer de sân nerezecabil și/sau metastatic tratați anterior cu trastuzumab și taxan. Studiul a debutat la data de 9 august 2018 și se va încheia în aprilie 2023.

În studiu au fost incluși 524 de participanți cu cancer mamar HER2-pozitiv, nerezecabil și/sau metastatic, tratați anterior cu trastuzumab și taxani, dintre care 261 de participanți au primit T-DXd ca soluție intravenoasă (iv) sterilă la o doză de 5,4 mg/kg la fiecare 3 săptămâni (Q3W), iar 263 de participanți au primit T-DM1 conform RCP.

Criteriile de includere au cuprins subiecți adulți de ambele sexe, confirmați cu cancer mamar HER2+ nerezecabil sau metastatic conform criteriilor Societății Americane de Oncologie Clinică, care a fost tratați anterior cu trastuzumab și taxani pentru stadiul avansat/metastatic, sau care au progresat în decurs de 6 luni după tratamentul neoadjuvant sau adjuvant care implică un regim ce include trastuzumab și taxani. Participanții cu metastaze cerebrale inactive clinic au putut fi incluși în studiu, precum și participanții cu metastaze cerebrale tratate care nu mai sunt simptomatice și care nu necesită tratament cu corticosteroizi sau anticonvulsivante, dacă și-au revenit după efectul toxic acut al radioterapiei și au trecut minim 2 săptămâni de la sfârșitul radioterapiei și înscrierea în studiu. Nu au fost incluși în studiu pacienți care au prezentat compresie a măduvei spinării sau metastaze ale sistemului nervos central (SNC) active clinic, definite ca netratate și simptomatice sau care necesită terapie cu corticosteroizi sau anticonvulsivante pentru a controla simptomele asociate.

Obiectivul final primar l-a constituit supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) – determinată de un comitet central independent, iar dintre obiectivele secundare amintim supraviețuirea generală (OS), rata de răspuns obiectiv (RRO) și profilul de siguranță.

### Rezultatele de eficacitate

Dintre cei 524 de pacienți repartizați aleatoriu, procentul celor care erau în viață fără progresia bolii la 12 luni a fost de 75,8% (interval de încredere [IC] 95%, 69,8 până la 80,7) cu trastuzumab deruxtecan și 34,1% (IC 95%, 27,7 până la 40,5) cu trastuzumab emtansină (raportul de risc pentru progresie sau deces din orice cauză, 0,28; IC 95%, 0,22 până la 0,37;  $P < 0,001$ ). Procentul de pacienți care erau în viață la 12 luni a fost de 94,1% (IC 95%, 90,3 până la

96,4) cu trastuzumab deruxtecan și 85,9% (IC 95%, 80,9 până la 89,7) cu trastuzumab emtansină (raport de risc pentru deces, 0,55%; CI, 0,36 până la 0,86; limita de semnificație prespecificată nu a fost atinsă).

Un răspuns global (un răspuns complet sau parțial) a apărut la 79,7% (IC 95%, 74,3 până la 84,4) dintre pacienții care au primit trastuzumab deruxtecan și la 34,2% (IC 95%, 28,5 până la 40,3) dintre cei cărora li s-a administrat trastuzumab emtansină.

Analiza preliminară a supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) a fost evaluată în setul complet de analiză a datelor furnizate la data de 21 mai 2021. Valoarea mediană a PFS, înregistrată pe o perioadă de urmărire de 33 de luni, a fost net superioară în brațul de tratament cu T-DXd comparativ cu brațul de tratament cu T-DM1, respectiv 25,1 (95% CI: 22,1-NA) versus 7,2 (95%CI: 6,8-8,3).

Incidența evenimentelor adverse legate de medicament de orice grad a fost de 98,1% cu trastuzumab deruxtecan și 86,6% cu trastuzumab emtansină, iar incidența evenimentelor adverse legate de medicament de gradul 3 sau 4 a fost de 45,1% și, respectiv, 39,8%. Boala pulmonară interstițială sau pneumonita asociată medicamentului adjuocate a apărut la 10,5% dintre pacienții din grupul cu trastuzumab deruxtecan și la 1,9% dintre cei din grupul cu trastuzumab emtansină; niciunul dintre aceste evenimente nu a fost de gradul 4 sau 5.

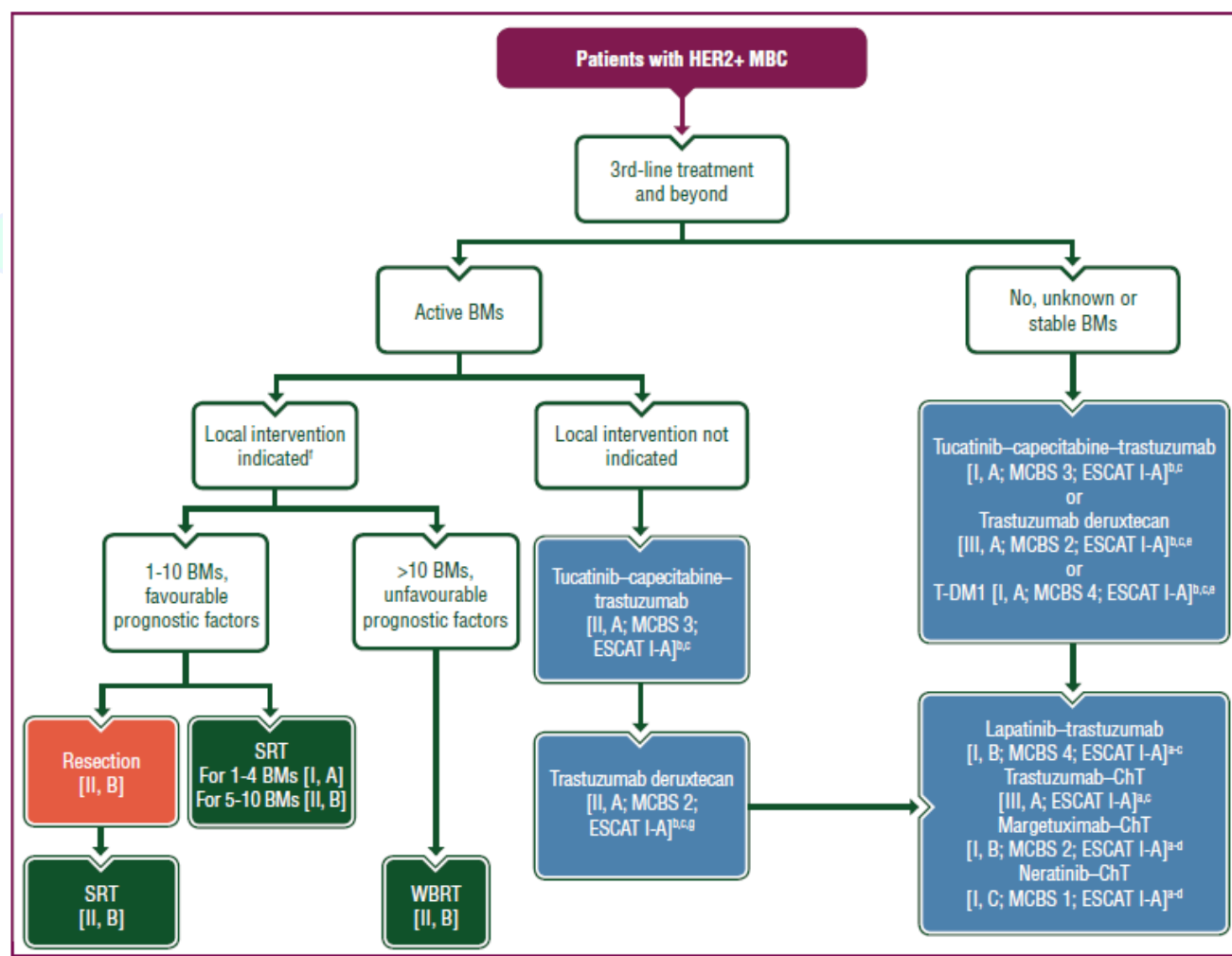
#### **Ghidurile ESMO 2021 de tratament al cancerului mamar HER 2 pozitiv metastatic**

Recomandările de tratament ale ghidurilor ESMO 2021 pentru cancerul mamar HER 2 pozitiv metastatic, ca opțiuni pentru **linia a treia de tratament și cele ulterioare**, sunt următoarele:

- Tucatinib - capecitabină - trastuzumab [I, A; ESMO-MCBS scor v1.1: 3; Scorul ESCAT: I-A], trastuzumab deruxtecan [III, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 2; Scorul ESCAT: I-A] și trastuzumab emtansine (T-DM1) [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; scor ESCAT: I-A] sunt considerate a fi cele mai active opțiuni de tratament de linia a treia. Alegerea tratamentului depinde de terapia anterioară de linia a doua, caracteristicile pacientului, profilul de toxicitate și disponibilitatea terapiei. În acest sens, T-DM1 reprezintă o opțiune de tratament de linia a treia pentru pacientele care nu au primit acest agent ca terapie de linia a doua [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; Scorul ESCAT: I-A];
- Având în vedere introducerea noilor medicamente anti-HER2 disponibile, rolul lapatinibului este neclar, dar rămâne unul dintre posibilele opțiuni de terapie în MBC HER2-pozitiv. În liniile ulterioare de terapie, lapatinib reprezintă o opțiune terapeutică bazată pe dovezi, de a fi utilizată de preferință în asocieri (de exemplu, cu capecitabină, trastuzumab sau terapie endocrină) [I, C];
- Neratinib [I, C; scor ESMO-MCBS v1.1: 1; scor ESCAT: I-A; aprobat de către FDA, nu este aprobat de EMA] și margetuximab [I, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 2; scor ESCAT: I-A; aprobat FDA, neaprobat EMA] pot fi luate în considerare ca abordări rezonabile în scenariul final. Cu toate că nu există date comparative, pacientele care ar trebui să beneficieze de aceste terapii sunt cele care au epuizat toate opțiunile standard de terapie [V, C]. Cu toate acestea, în HER2-pozitiv MBC, nu există dovezi pentru secvențierea unui TKI după un TKI;

- Terapia continuă pe bază de anti-HER2 reprezintă practica standard clinică curentă pentru pacientele cu tumori HER2-pozitive. Dacă alte terapii anti-HER2 au fost epuizate, nu sunt considerate adecvate sau nu sunt disponibile, trastuzumab ar trebui luat în considerare, odată cu progresia bolii [III, A].

Figura 2. Tratamentele de linia a treia și cele ulterioare pentru MBC HER2-pozitiv



Purple: general categories or stratification; red: surgery; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; green: RT; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy.

BM, brain metastasis; ChT, chemotherapy; CNS, central nervous system; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; MBC, metastatic breast cancer; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PD, progressive disease; RT, radiotherapy; SRT, stereotactic radiotherapy; T-DM1, ado-trastuzumab emtansine; WBRT, whole brain radiotherapy.

<sup>a</sup> There are no data for any of these combinations after tucatinib- and/or trastuzumab deruxtecan-based therapy.

<sup>b</sup> ESMO-MCBS v1.1<sup>93</sup> was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mCBS/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

<sup>c</sup> ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.<sup>89</sup>

<sup>d</sup> FDA approved, not EMA approved.

<sup>e</sup> If not received as second-line therapy.

<sup>f</sup> Keep on current systemic therapy unless PD outside CNS.

<sup>g</sup> If not previously used, including all other drugs that are also a second-line treatment option.



Precizăm faptul că DCI Tucatinib nu este inclus în HG 720/2008 republicată, nefiind rambursat, iar medicamentele cu DCI Neratinib și DCI Margetuximab nu au autorizare centralizată EMA.

Indicațiile pentru care este rambursat **DCI Lapatinibum**, conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 158, cod (L01XE07) sunt următoarele:

„III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:

a) pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces, în asocieră cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare **in situ** ISH pentru HER2;

b) în asocieră cu capecitabină, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.”

**DCI Trastuzumab Emtansinum** este rambursat în Listă, conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 144, cod (L01XC14) pentru indicațiile terapeutice:

„I. Indicații:

Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:

1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan\*), separat sau în asocieră. 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 șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

2. incipient - în cazul tratamentului adjuvant al pacienților adulți care prezintă boala invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită anti- HER2.

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

**DCI Trastuzumab** este rambursat în Listă, conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 195, cod (L026C): pentru indicațiile terapeutice:

„A. Tratamentul cancerului mamar incipient și avansat local

I. Indicații:

a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);

b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) și ciclofosfamidă, în asocieră cu paclitaxel sau docetaxel;



c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină;

d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm,

precum și conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 200, cod (L033C), pentru indicațiile terapeutice:

„Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

#### I. Indicații:

Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastatic (CMM), HER2 pozitiv:

a) în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.

b) ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienții cu receptori hormonalni prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.

c) în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonalni prezenți”.

**DCI Capecitabinum** este inclus în HG 720/2008 republicată, fiind rambursat pentru următoarele indicații terapeutice ale neoplasmului mamar, conform RCP:

„- în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților cu neoplasm mamar local avansat sau cu neoplasm mamar metastatic, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Schema terapeutică anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină;

- în monoterapie la pacienții cu neoplasm mamar local avansat sau metastatic, după eșecul terapiei cu taxani și antraciclină sau la pacienții la care terapia cu antraciclină nu mai este indicată”.

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și actualizează OMS 861/2014, anexa nr.I, art.1, lit.c),

"c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.** Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;"



Pe baza celor prezentate anterior, putem afirma faptul că DCI Trastuzumabum Deruxtecanum reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, **pentru paciențele adulte cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe scheme de tratament anti-HER2, respectiv ca linia a treia de tratament sau ulterioare acesteia.**

#### 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

**4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Luând în considerare:

- Rezultatele de eficacitate ale studiului CLEOPATRA (WO20698), studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 808 pacienți cu cancerul mamar HER2-pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil, care a evaluat eficacitatea și siguranța pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (PzTD) față de placebo + trastuzumab + docetaxel (PlaceboTD), ca tratament de linia 1 sau 2, la pacienți cu tratament anterior adjuvat sau neo-adjuvant sau pe bază de antracicline sau trastuzumab, respectiv, o valoare mediană a supraviețuirii fără progresia bolii de 18,5 luni (47,5%) în brațul PzTD față de 12,4 luni (59%) în brațul de comparație PlaceboTD cu o rată de răspuns obiectiv RRO de 0,62 (0,51; 0,75),  $p < 0,0001$  și valoare mediană a supraviețuirii generale de 56,5 luni (41,8%) în brațul PzTD față de 40,8 luni (54,4%) în brațul de comparație PlaceboTD, cu RRO de 0,68 (0,56; 0,84),  $p = 0,0002$ ,

- Recomandările ghidurilor ESMO 2021 ca tratament de linia 1 pentru MRC HER2+, a asocierii de medicamente pertuzumab + trastuzumab + docetaxel, urmat de tratamentul cu asocierea pertuzumab + trastuzumab + terapie endocrină până la progresia bolii,

putem afirma că terapia cu Trastuzumabum Deruxtecanum este singura alternativă terapeutică fără comparator relevant în Listă, care se adresează pacienților cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni, cărora li s-au administrat anterior 2 sau mai multe scheme de tratament anti-HER2, respectiv ca linia a treia de tratament sau ulterioare acesteia.

**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**



Având în vedere rezultatele de eficacitate ale studiului DESTINY-Breast01, respectiv valoarea medianei supraviețuirii fără progresie de 16,4 luni (IC 95%, 12,7 - NA) în cazul tuturor pacienților și de 18,1 luni (IC 95%, 6,7 - 18,1) în cazul celor 24 de pacienți care au fost înrolați cu metastaze cerebrale tratate și asimptomatice [cu referire și la rezultatele de eficacitate ale studiului DESTINY-Breast03 – pentru linia a 2-a de tratament - obținute în cazul obiectivului primar final, valoarea mediană a PFS, înregistrată pe o perioadă de urmărire de 33 de luni, care a fost net superioară în brațul de tratament cu T-DXd comparativ cu brațul de tratament cu T-DM1, respectiv 25,1 (95% CI: 22,1-NA) versus 7,2 (95%CI: 6,8-8,3)], putem afirma faptul că *terapia cu Trastuzumabum Deruxtecanum crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform Orphanet, cancerul mamar HER2 pozitiv, nerezecabil sau metastazat nu este clasificat ca fiind o boală rară.

Statisticile Globocan România 2020 situează cancerul mamar pe locul 3 ca incidență din totalul cancerelor, respectiv un număr de 12 085 (12.2%) de noi cancere de sân, pe primul loc ca incidență în rândul femeilor - 12 085 (26.9%), pe locul 3 ca mortalitate – 3918 cazuri și pe primul loc ca prevalență pentru o perioadă de 5 ani, 45263 cazuri (per 100.000).

Conform statisticilor, 60% din cazurile prevalente în stadiile I-III evoluează către stadiul metastatic (27158), iar 40 % din cazurile incidente sunt diagnosticate în stadii avansate (4834). Astfel, la nivelul țării noastre, obținem un total de 31992 cazuri MBC. Din totalul cazurilor MBC, 15-20% reprezintă cazuri MBC HER2+, respectiv cu prognostic defavorabil (6398).

Raportat la populația totală a țării de 19.237.682 locuitori (conform Globocan), maximum de 5 cazuri incidente dintr-o populație de 10000 reprezintă 9619 de cazuri incidente. Ca urmare, numărul de 6398 cazuri MBC HER2+ reprezintă o incidență de aproximativ 3 la 10000, respectiv sub pragul maxim de 5.

În concluzie, cancerul mamar metastatic, HER2+ reprezintă o afecțiune cronic debilitantă, care pune în pericol viața pacientelor, nu reprezintă o boală rară, însă care, conform statisticilor naționale se încadrează în procentul ce definește o boală rară.

## 5. PUNCTAJUL OBTINUT

**Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

| Criterii de evaluare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Punctaj   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |
| 1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7         |
| <b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |
| 2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă | 15        |
| 2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare                                                                                                                                                                                                    | 0         |
| <b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |
| 3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 20        |
| <b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |
| 4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10        |
| 4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:<br>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau<br>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni                                                                                                                                                                                                                                                | 10        |
| 4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 10        |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>72</b> |

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum și DC Enhertu pentru indicația: „Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe scheme de tratament anti-HER2”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP ENHERTU (Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan (europa.eu))
2. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer (annalsofoncology.org)
3. AVIZ HAS (CT-19098 ENHERTU PIC INS AvisDef CT19098.pdf (has-sante.fr))
4. Decizie HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/enhertu\\_ap66\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/enhertu_ap66_decision_et_avis_ct.pdf))
5. NICE GUIDANCE (Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies (nice.org.uk))
6. SMC ADVICE (de-trastuzumab-deruxtecan-enhertu-smc2388.pdf (scottishmedicines.org.uk))
7. N Engl J Med. 2020 February 13; 382(7): 610–621. doi:10.1056/NEJMoa1914510 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458671/pdf/nihms-1619757.pdf>)
8. N Engl J Med 2022; 386:1143-1154 DOI: 10.1056/NEJMoa2115022 (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2115022>)
9. ORPHANET (Orphanet: Classifications (search 'simple'))
10. Globocan 2020 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>)
11. ESMO MBC HER2+ Perspective (<https://perspectives.esmo.org/past-editions/all-articles/her2-breast-cancer-from-no-hope-to-good-prognosis-in-20-years>)

Raport finalizat în data de:

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu