



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 una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2

Data depunerii dosarului

20.12.2022

Numărul dosarului

18847

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional



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: pulbere administrată înăuntrul ambalajului

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 O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 21.12.2022 pentru Enhertu:

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

- 1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Enhertu ⁽¹⁾

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2	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.	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile

Grupe speciale de pacienti

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 ≥ 75 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 60 și < 90 ml/min) sau moderată (ClCr ≥ 30 și < 60 ml/min) (vezi pct. 5.2). Posibila necesitate de a ajusta doza la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi stabilită, întrucât insuficiența renală severă a fost un criteriu de excludere în studiile clinice. O incidență mai mare a BPI de gradul 1 și 2/pneumonită care a dus la creșterea cazurilor de întrerupere a tratamentului a fost observată la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă la momentul inițial cărora li s-a administrat Enhertu 6,4 mg/kg, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor adverse, inclusiv BPI/pneumonită.

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.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei 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, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în **P3: Programul național de oncologie**, poziția 176, notat cu semnul „**Q”, adnotari corespunzătoare medicamentelor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, în baza încheierii contractelor cost-volum⁽²⁾.

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, actualizat, se regăsește *Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM*. Acesta a fost introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023⁽³⁾.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM.

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum):

Trastuzumab deruxtecan 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.



Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- status de performanță ECOG 0-2;
- Cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare în situ (ISH)), care au primit anterior două sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

III. Criterii de excludere/contraindicații

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Boala pulmonară interstițială/pneumonită
- Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic - la aprecierea medicului curant)

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumab deruxtecan. Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon \geq 0,5 mg/kg și zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon \geq 1 mg/kg și zi sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică



(Gradul 2 sau peste). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

Neutropenie

În studiile clinice cu Trastuzumab deruxtecan au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan și înainte de administrarea fiecărei doze, precum și conform indicațiilor. În funcție de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumab deruxtecan.

Scăderea fracției de ejejecție a ventriculului stâng

Scăderea fracției de ejejecție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile antiHER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumab deruxtecan și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Deoarece metabolizarea și excreția biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Trastuzumab deruxtecan trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A și gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A și gp P, nu a avut ca rezultat nicio creștere semnificativă clinic (aproximativ 10 - 20%) a expunerilor la trastuzumab deruxtecan sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de trastuzumab deruxtecan cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Enhertu. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.

Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Trastuzumab deruxtecan poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau amețeală în timpul tratamentului cu trastuzumab deruxtecan.

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab deruxtecan este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.



Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumab deruxtecan pot fi administrate ca perfuzii cu durată de 30 minute.

Premedicație

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT3 și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu trastuzumab deruxtecan, conform recomandărilor din RCP.

Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

1. Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

• BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):

- Se întrerupe administrarea trastuzumab deruxtecan până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:

o dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza.

o dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel

- Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită

• BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste)

- Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

- Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită

2. Neutropenie

• Gradul 3 (sub $1,0 - 0,5 \times 10^9/l$)

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.

• Gradul 4 (sub $0,5 \times 10^9/l$)

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin.

- Se va reduce doza cu un nivel.



3. *Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de $1,0 \times 10^9/l$ și temperatură mai mare de $38,3^\circ C$ sau temperatură susținută de $38^\circ C$ sau mai mare, timp de peste o oră.*

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare.
- Se va reduce doza cu un nivel.

4. *Fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută*

- *FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:*

- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.

- *FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mică de 10%:*

- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.

- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.

- *FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:*

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeași doză.

- *FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%:*

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

- *Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică:*

- Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

VI. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.

- sarcina/alăptare;

- reacții adverse severe (BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste, Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică)

- decizia medicului oncolog curant

- decizia/decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.



- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Daiichi Sankyo Europe GmbH, Germania, respectiv AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea adăugarea unei noi linii de tratament pentru medicamentul DCI Trastuzumabum Deruxtecanum, în Secțiunea C2, P3 Programul National de Oncologie pentru a reflecta corespunzător prevederile RCP actualizat în baza deciziei Comisiei Europene C(2021)358/18.01.2021, privind modificarea autorizației de punere pe piața (APP) după cum urmează:

- *“monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil/ sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2”*

DCI Trastuzumab Deruxtecan cu **DC Enhertu 100mg a primit decizia de includere condiționată din partea ANMDMR, nr. 975/18.07.2022 pentru indicația:** „*monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil/ sau metastazat HER2 pozitiv, carora li s-au administrat anterior **doua** sau mai multe scheme de tratament anti HER2*” și pentru care DAPP are semnat un contract cost-volum cu CNAS nr. P7466/29.09.2022.

DAPP solicită evaluarea DCI Trastuzumab deruxtecan conform prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății Nr. 861/2014 Anexa nr. 1, Tabel nr. 1 - *“Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”*.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la OMS 861/2014⁽²⁴⁾.

3.1. Creare adresabilitate pacienți

Adăugarea pentru DCI Trastuzumab Deruxtecan a noii linii de tratament pentru indicația *“monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil/metastazat HER2 pozitiv, carora li s-au administrat anterior doua sau mai multe scheme de tratament anti HER2”*, răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent de depistarea și tratarea cât mai precoce a pacienților cu cancer mamar nerezecabil (uBC) sau metastatic (mBC) HER2-pozitiv.

Supraviețuirea fără progresie (PFSm) a reprezentat obiectivul principal al studiului DESTINY-03. Rezultatele în brațul cu trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) au demonstrat un beneficiu durabil de 28,8 luni, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFSm), comparativ cu 6,8 luni în brațul tratat cu ado-trastuzumab emtamsine (T-DM1) (HR = 0,33; 95% CI, 0,26-0,43) și o rată răspuns complet de 21,1% vs. 9,5%.



Cancerul mamar metastatic (mBC) HER2+ este o boală agresivă asociată cu rate mai mari de recidivă și mortalitate crescută.

Cancerul de sân este al doilea cel mai frecvent cancer la nivel mondial, reprezentând peste 11% din cazurile noi de cancer în 2018 și afectând aproximativ 2,1 milioane de femei în fiecare an. În Europa sunt diagnosticate, la femei, anual aproximativ 531.000 de cazuri de cancer de sân. Impactul bolii este semnificativ, cancerul de sân fiind responsabil pentru mai mult de 141.000 de decese pe an în Europa. Aproximativ 20% dintre tumorile mamare sunt HER2 pozitiv, un subtip asociat istoric cu o boală mai agresivă și cu un prognostic mai rezervat, în comparație cu cancerurile de sân HER2-negativ; în acest context introducerea terapiei țintite anti HER 2 a îmbunătățit substanțial rezultatele de supraviețuire pentru acești pacienți. Alegerea secvenței terapeutice optime pentru fiecare pacient, este esențială pentru o evoluție cat mai favorabilă a acestei afecțiuni, cu intervale fara progresie cat mai indelungate si supraviețuire mai buna, in condiții de calitate a vieții ameliorate rezonabil in raport cu stadiul evolutiv al bolii ⁽²⁻⁸⁾.

Pentru a decide care este abordarea terapeutică optimală, ghidurile de diagnostic recomandă testarea statutului HER2 în mod consecvent la toate carcinoamele de sân primare invazive și în cazul tumorilor recurente și metastatice ori de câte ori este disponibil țesut de biopsie. Testarea implică imunohistochimia (IHC) care definește un status pozitiv, iar la cazurile considerate echivoce se face evaluarea ulterioară folosind hibridizarea *in situ* (ISH) care este utilizată pentru a detecta prezența amplificării genei HER2 ⁽⁹⁻¹⁷⁾.

Prevalența cancerul mamar (5 ani) în România este de 45.263, iar un procent de 60% din stadiile MII evoluează către cancer mamar metastatic, respectiv 27.158. Incidența raportată este 12.085 de cazuri cu un estimat de 40% din cazuri în stadii avansate încă de la diagnostic, ceea ce echivalează cu un număr de 4.834 cazuri la nivel național(18).

Aproximativ 20% dintre tumorile mamare (27.158 + 4.834) sunt HER2 pozitiv, un subtip asociat istoric cu o boală mai agresivă și cu un prognostic mai rezervat, în comparație cu cancerurile de sân HER2-negativ, echivalând cu un număr total de cazuri de 6.398. Aproximativ 20% dintre tumorile mamare (27.158 + 4.834) sunt HER2 pozitiv, un subtip asociat istoric cu o boală mai agresivă și cu un prognostic mai rezervat, în comparație cu cancerurile de sân HER2-negativ, echivalând cu un număr total de cazuri de 6.398.

La nivel mondial, aproximativ 15% până la 20% dintre femeile diagnosticate cu cancer de sân vor avea tumori de sân HER2-pozitive ⁽¹⁹⁾. Cancerul de sân la femei este cel mai frecvent diagnosticat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 55-64 de ani, iar vârsta medie la diagnosticare este de 62 de ani ⁽²⁰⁾. Deși doar aproximativ 10-15% dintre cancerurile de sân apar la pacienții sub 45 de ani ⁽²¹⁾, cancerul de sân HER2-pozitiv este asociat cu o populație mai tânără de pacienți. În Europa, din cei 5, 31.000 de pacienți care sunt diagnosticați anual cu cancer de sân, 20% vor avea boală HER2-pozitivă ⁽¹⁹⁾.

Deși introducerea regimurilor de tratament care vizează receptorul HER2 a îmbunătățit rezultatele de supraviețuire pentru cancerul mamar metastatic (mBC) HER2-pozitiv în ultimele două decenii, mBC HER2-pozitiv rămâne incurabil: în ciuda faptului că supraviețuirea globală mediană (mOS) și rata de supraviețuire la 5 ani s-au



dublat în ansamblu, mai puțin de 45% dintre pacienți rămân în viață după 5 ani, iar supraviețuirea generală mediană pentru pacienții cu mBC este de 2-3 ani (<29.33) predictorii favorabili pentru supraviețuirea pacientului în mBC HER2-pozitiv includ un interval mai lung fără apariția unei noi metastaze (MEI) și mai puține linii de terapie anterioare, iar pacienții cu mBC de novo au rezultate mai bune comparativ cu pacienții care au prezentat o recurență a bolii metastatice în mai puțin de 24 luni (MFK24 luni).

Conform actualizării **ghidului ESMO din 2021**, Trastuzumab Deruxtecan reprezintă noua terapie standard de linia a doua pentru pacienții cu cancer mamar nerezecabil (uBC) sau metastatic (mBC) HER2-pozitiv ⁽²²⁾.

Cu toate progresele remarcabile în tratamentul cancerului de sân și a beneficiilor asociate cu terapiile care vizează tumorile HER2 pozitiv, rezultatele de supraviețuire fără progresie în cancerul mamar metastatic HER2 pozitiv rămân extrem de limitate (PFS median de 3-6 luni), ceea ce duce la necesitatea unor noi abordări inovatoare în tratamentul acestui tip de pacienți.

În timp ce creșterea supraviețuirii și supraviețuirea fără progresie (PFS) sunt priorități pentru pacienții cu mBC și aparținătorii lor, menținerea unei bune calități a vieții (QoL) cu tratamente bine tolerate este, de asemenea, un obiectiv important de tratament. Progresia bolii la pacienții cu mBC are un semnificativ impact negativ asupra QoL, subliniind relevanța întârzierii progresiei pentru a menține QoL.

• **Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)** este un conjugat anticorp-medicament (ADC), care țintește HER2, conceput pentru a oferi un efect antitumoral optim. Anticorpul este o IgG1 anti-HER2 umanizată, atașată la deruxtecan, un inhibitor al topoizomerazei I (DXd), printr-o legătură scindabilă pe bază de tetrapeptide. Conjugatul anticorp-medicament este stabil în plasmă. Funcția porțiunii de anticorp este de a se lega de HER2 exprimată pe suprafața anumitor celule tumorale. După legare, complexul de trastuzumab deruxtecan trece prin internalizare și scindarea intracelulară a legăturii, prin enzimele lizozomale care sunt amplificate în celulele tumorale. La eliberare, DXd determină deteriorarea ADN-ului și moartea celulară prin apoptoză. DXd, un derivat al exatecanului, este de aproximativ 10 ori mai puternic decât SN-38, metabolitul activ al irinotecanului

• **T-DXd** este de asemenea, proiectat să permită eliberarea medicamentului din celula țintă în spațiul extracelular. Prin urmare, celulele tumorale vecine, care pot sau nu să exprime pe suprafața lor antigenul țintă, vor fi afectate prin acțiunea medicamentului citotoxic. Acest lucru este independent de efectul de țintire al HER 2 și prin urmare nu necesită ca toate celulele tumorale să exprime antigenul relevant (HER-2).

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul **Studiului DESTINY-Breast 03**, de fază 3, multicentric, în regim deschis, controlat activ, randomizat, cu două brațe, care a înrolat pacienți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, HER2 pozitiv, cărora li se administrase anterior tratament cu trastuzumab și taxan pentru boală metastatică sau care dezvoltaseră recurența bolii pe parcursul sau în intervalul de 6 luni de la terminarea terapiei adjuvante.



Analiza a inclus 524 de pacienți repartizați aleatoriu la trastuzumab deruxtecan (n = 261) sau ado-trastuzumab emtansină (n = 263). Parametrul măsurat cu privire la eficacitatea primară a fost **supraviețuirea fără progresia bolii (PFS)** potrivit evaluării efectuate de un comitet central independentă în regim orb (RCIRO) conform RECIST.

T-DXd a demonstrat o îmbunătățire semnificativa si clinica a supraviețuirii fără progresie {PFS} față de standardul de tratament la momentul inițierii studiului, trastuzumab emtansine (T- DM1), la pacienții tratați anterior cu trastuzumab și taxan, pentru mBC HER2-pozitiv. **T-DXd** a oferit beneficii consistente pentru toate grupurile de pacienți și a avut o **rată de răspuns obiectiv (ORR) care a fost dublă față de T-DM1 - 79,7% dintre pacienții cu T-DXd au răspuns la tratament, comparativ cu 34,2% dintre pacienții cu T-DM1.**

Supraviețuirea fara progresie (PFS) a reprezentat obiectivul principal al studiului. Rezultatele în brațul cu trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) au demonstrat un beneficiu durabil de 28,8 luni, în ceea ce privește supraviețuirea fara progresie (PFSm), comparativ cu 6,8 luni în brațul tratat cu ado - trastuzumab emtansine (T-DM1) (HR = 0,33; 95% CI, 0,26-0,43) si o rata răspuns complet de 21,1% vs. 9,5%.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost greața (77,0%), fatigabilitatea (57,2%), vărsăturile (46,8%), alopecia (38,0%), neutropenia (34,6%), constipația (33,9%), scăderea apetitului alimentar (33,7%), anemia (32,3%), diareea (30,7%), durerea musculo-scheletică (27,4%), creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor (24,4%), leucopenia (24,1%), trombocitopenia (23,0%) și infecția tractului respirator superior (22,7%). Toate aceste evenimente au fost de obicei gestionabile în practica clinică de rutină și nu au necesitat întreruperea temporară a medicamentului de studiu la majoritatea subiecților, acest lucru demonstrând siguranța tratamentului cu trastuzumab deruxtecan (T-Dxd).

3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008, DCI Trastuzumabum Deruxtecanum, este menționat 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*, inclus în sublista C, la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: *Programul național de oncologie*, poziția 176.

3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene 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 4 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Franța, Germania, Luxemburg și Spania.



4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu **DCI Trastuzumabum Deruxtecanum** cu indicația „ *Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2* ” întrunește criteriile de **adăugare** 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.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a **DCI Trastuzumabum Deruxtecanum**, conform RCP cu sehmentul precizat la punctul 1.9.

Bibliografie:

1. European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP ENHERTU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_ro.pdf, accesat iunie 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei 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,, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocolelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora,, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. Larionov A A. Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2018;8:89. doi: 10.3389/fonc.2018.00089;
5. Altmani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Epub 2018 Jan 31.
6. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5700-6. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2025. Epub 2009 Nov 2;
7. Onitilo A A, Engel J M, Greenlee R T, Mukesh B N. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* 2009 Jun;7(1-2):4-13. doi: 10.3121/cmr.2009.825;
8. Slamon D J, Clark G M, Wong S G, Levin W J, Ullrich A, McGuire W L, Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987 Jan 9;235(4785):177-82. doi: 10.1126/science.3798106;
9. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shok S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *Clinical Trial N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101;
10. Cronin KA, Hartan LC, Dodd KW, et al, Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US. *Cancer Invest.* 2010 Nov;28(9):963-8. doi: 10.3109/07357907.2010.496759;



11. Cardoso F, Paluch- Shlmon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andri F, et al 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Practice Guideline Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23;
12. Irvin Jr W, Muss HB, Mayer OK. *Symptom Management in Metastatic Breast Cancer, Oncologist.* 2011 Sep; 16(9): 1203–1214. Published online 2011 Aug 31. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0159 PMID: PMC3228166 PMID: 21880861
13. Hording V, Afshar M, Krell J, Ramoswami R, Twelves CJ, Stebbing J. 'Being there' for women with metastatic breast cancer: a pan-European patient survey. *Br J Cancer.* 2013; 109:1543-8;
14. Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J. *Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. J Pain Symptom Manage.* 2012; 43:747-58;
15. Rokh EA, Pinder SE, Bartlett JM, Ibrahim M, Storzczynski J, Corder PJ, et al. *Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. J Clin Pathol.* 2015; 68:93-9;
16. Mayer M, Lang K, Hurvitz S, Lolla D, Federico V, Brammer M, et al. *Symptom burden and quality of life among women with HER2 (+) metastatic breast cancer. Breast J.* 2015; 21:208-10;
17. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C. *Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study Oncotarget.* 2017; 8:27990-6;
18. Globocan România, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>, accesat iunie 2023;
19. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. *Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update, Practice Guideline J Clin Oncol.* 2013 Nov 1;31(31):3997-4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984. Epub 2013 Oct 7;
20. *National Institutes of Health Surveillance. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer 2020,* <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>, accesat iunie 2023;
21. Anders C K, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. *Breast cancer before age 40 years, Review Semin Oncol.* 2009 Jun;36(3):237-49. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001;
22. Gennari Un, Andri F, Barrios C H, Cortes J, de Azambuja E, De Michele A, et al. *ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Practice Guideline Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19;
23. *Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study, Clinical Trial Ann Oncol.* 2023 Jul;34(7):569-577. doi: 10.1016/j.annonc.2023.04.516. Epub 2023 May 12;
24. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac,, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicat în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de :05.07.2023

Coordonator

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu