



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SACITUZUMAB GOVITECAN

INDICAȚIA: administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR-pozitiv), HER2-negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiu avansat

Data depunerii dosarului

21.12.2023

Numărul dosarului

40412

Actualizare protocol terapeutic



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SACITUZUMAB GOVITECAN

1.2. DC: TRODELVY 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01FX17

1.4. Data eliberării APP: 22 noiembrie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences Ireland UC, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	<i>Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>
Concentrația	<i>200 mg</i>
Calea de administrare	<i>perfuzie intravenoasă</i>
Mărimea ambalajului	<i>1 flac. de 50 ml care conține 200 mg de sacituzumab govitecan</i>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023:

Denumire Comercială	TRODELVY 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>5 450,01 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>5 450,01 lei</i>

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Trodelvy administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR-pozitiv), HER2-negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiu avansat.

Doze și mod de administrare

Trodelvy trebuie prescris și administrat pacienților numai de către profesioniștii din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea terapilor împotriva cancerului și trebuie administrat într-un mediu unde sunt disponibile echipamente pentru resuscitarea completă.



Doze

Doza recomandată de sacituzumab govitecan este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată ca perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, în ziua 1 și ziua 8 a ciclurilor de tratament cu durata de 21 de zile. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile.

Tratament de prevenire

Înainte de administrarea fiecărei doze de sacituzumab govitecan, se recomandă tratamentul de prevenire a reacțiilor asociate perfuziei și de prevenire a stărilor de greață și vărsături induse de chimioterapie (CINV).

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Datele despre utilizarea de sacituzumab govitecan la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $\leq 1,5$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valorile serice ale aspartat-aminotransferazei [AST]/alanin aminotransferazei [ALT] < 3 LSVN). Siguranța sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu a fost stabilită. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu oricare dintre următoarele: bilirubinemie $> 1,5$ LSVN sau la pacienții fără metastază hepatică cu valori serice ale AST sau ALT > 3 LSVN sau la pacienții cu metastază hepatică cu valori serice ale AST sau ALT > 5 LSVN. Utilizarea sacituzumab govitecan trebuie evitată la acești pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [ClCr] < 15 ml/minut).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea sacituzumab govitecan la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Sacituzumab govitecan este destinat doar pentru utilizare intravenoasă. Trebuie reconstituit și diluat de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în manipularea terapiilor împotriva cancerului. Acesta trebuie administrat ca perfuzie intravenoasă, nu ca injecție sau bolus intravenos. Prima perfuzie: perfuzia trebuie administrată timp de 3 ore. Următoarele perfuzii: perfuzia trebuie administrată timp de 1-2 ore, dacă perfuziile anterioare au fost tolerate. Pacienții trebuie ținuți sub observație în timpul fiecărei perfuzii și cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie, pentru a detecta eventualele semne sau simptome de reacții asociate perfuziei.

PRECIZARE DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania S.C. GILEAD SCIENCES (GSR) S.R.L. România, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI SACITUZUMAB GOVITECAN și DC TRODELVY 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 (Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate), din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, pentru pacienții cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, respectiv adăugarea segmentului populațional reprezentat de „pacienții adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR-pozitiv), HER2-negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiu avansat”, la indicația „Trodelvy administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care au utilizat anterior două sau mai multe terapii sistemice, incluzând cel puțin una pentru boală în stadiu avansat” (Decizia de includere necondiționată a Președintelui ANMDMR nr. 233/06.03.2023).

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 actualizat, ANEXA nr. 1, art. 1, litera n)

”adăugarea - includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale”

TABELUL nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

NOTĂ:

2. 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

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți:

CANCERUL MAMAR

Epidemiologie

Cancerul de sân este tipul de cancer cel mai des diagnosticat, reprezentând 11,7% din totalul cazurilor de cancer. În Uniunea Europeană, în anul 2020, s-au înregistrat aproximativ 530 000 de cazuri noi de cancer de sân și 140 000 de decese. Subtipul cel mai frecvent al cancerului mamar este HR+/HER2-, reprezentând aproximativ 70% din totalul noilor cazuri. Vârsta medie la care se stabilește diagnosticul pentru cancerul mamar HR+/HER2- este de 61 de ani (cu un interval cuprins între 51 și 70 de ani), fiind mai înaintată decât în cazul altor subtipuri. Incidența cancerului mamar metastatic HR+/HER2- crește odată cu înaintarea în vârstă, în special după 5 ani de la diagnosticare, iar prognosticul este mai rezervat în rândul grupelor de vârstă mai înaintate.

Caracteristici biologice

Cancerul de sân HR+/HER2- se definește prin pozitivitatea receptorilor hormoni (cu o expresie IHC a receptorului de estrogen [ER] și/sau receptorului de progesteron [PR] de peste 1%) și absența exprimării receptorului HER2 (scor IHC de 0, 1+ sau 2+ și confirmat ca negativ prin hibridizare fluorescentă in situ).

În stadiile incipiente, cancerul mamar HR+/HER2- este mai puțin agresiv decât alte subtipuri de cancer de sân; totuși, odată ce evoluează către boala metastatică, acesta devine mai agresiv și dezvoltă rezistență la tratament, cu creșterea gradului tumorii și modificarea biomarkerilor. Expresia crescută a proteinei Trop-2 în cancerule de sân, inclusiv în cazul subtipului HR+/HER2-, a fost confirmată prin testare policlonală IHC.

Prezentare clinică, diagnostic și stadiu/prognostic

Majoritatea pacienților cu cancer de sân HR+ avansat au antecedente de cancer de sân în stadiu incipient și doar o mică parte din pacienți prezintă boală avansată de novo. Cel mai frecvent loc de debut al metastazelor la pacienții cu cancer de sân HR+/HER2- este reprezentat de sistemul osos (77,6%), dar acest subtip de cancer este asociat și cu metastaze viscerale, inclusiv la nivelul plămânilor (28,5%), ficatului (20,6%) și creierului (5,8%) care sunt corelate cu un prognostic și mai nefavorabil. În stadiul IV (boală metastatică), HR+/HER2- are al doilea cel mai slab prognostic după cancerul triplu negativ (TNBC) metastatic, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 30%.

Management

Terapia endocrină combinată cu un inhibitor CDK 4/6 este standardul actual de îngrijire pentru pacienții cu cancer de sân metastatic HR+/HER2- nou diagnosticat. Alternativele de tratament pentru pacienții cu cancer mamar metastatic HR+/HER2-, după progresia terapiei endocrine și un inhibitor CDK 4/6, implică utilizarea unei alte terapii hormonale în mod secvențial sau în combinație cu agenți țintiți, cum ar fi inhibitorii mTOR și inhibitorii PI3K, în funcție de prezența mutației PI3K. Pentru un mic subgrup de pacienți (mai puțin de 10%) cu cancer mamar metastatic, care prezintă mutații HR+/HER2- și BRCA1/2, o alegere potrivită de tratament după eșecul terapiei endocrine, poate fi monoterapia cu inhibitori PARP.

Opțiunile de tratament pentru bolile endocrine rezistente/refractare includ chimioterapia cu un singur agent, cum ar fi antraciline, taxani, antimetaboliți și inhibitori ai microtubulilor. Chimioterapia combinată poate fi utilizată la pacienții cu boală mai avansată sau cu o povară mare a bolii; cu toate acestea, nu s-a demonstrat un beneficiu superior în ceea ce privește supraviețuirea globală (SG) și în general, este asociată cu o toxicitate crescută.

Eficacitatea la pacienții cu cancer de sân metastatic HR+/HER2- tratați cu chimioterapie în cadru metastatic este limitată. Ratele de răspuns obiectiv (RRO) au variat între 14% și 32% la pacienții tratați cu chimioterapie cu un singur agent, inclusiv eribulină, capecitabină, vinorelbină, paclitaxel sau gemcitabină. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) raportată, variază de la 4 la 5 luni. Similar cu SFP, SG mediană raportată este scăzută în urma tratamentului în monoterapie cu gemcitabină (6,4 luni), capecitabină (9,1 luni) sau eribulină (11 luni). Multe dintre aceste studii au fost efectuate înainte ca medicamentele inhibitoare CDK 4/6 să fie disponibile pacienților. Pe măsură ce pacienții progresează după fiecare tratament succesiv, eficacitatea tratamentelor ulterioare scade.

În concluzie, având în vedere rezultatele modeste (eficacitate limitată și tolerabilitate redusă) și opțiunile terapeutice limitate, persistă o nevoie semnificativă nesatisfăcută pentru pacienții cu cancer mamar metastatic HR+/HER2- care au primit anterior terapie endocrină și chimioterapie pentru boală local avansată sau metastatică. Prelungirea SG, îmbunătățirea eficacității și menținerea sau îmbunătățirea calității vieții (QOL) cu toxicități gestionabile continuă să reprezinte un domeniu medical nesatisfăcut în cancerul mamar metastatic HR+/HER2-.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Eficacitatea sacituzumab govitecan a fost evaluată într-un studiu multicentric, deschis, randomizat TROPiCS-02 (IMMU-132-09), efectuat la 543 de pacienți cu cancer mamar HR-pozitiv nerezecabil local avansat sau metastazat,



HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) a căror boală a progresat după oricare dintre următoarele tratamente: un inhibitor CDK 4/6, terapie endocrină și un taxan; pacienților li s-au administrat cel puțin două chimioterapii anterioare în stadiu metastazat (dintre care una ar fi putut fi în context neoadjuvant sau adjuvant dacă progresia sau recurența au apărut în decurs de 12 luni de la finalizarea chimioterapiei). Pacienții cu afecțiuni doar la nivelul oaselor, cei cu boală intestinală inflamatorie cronică activă și istoric cunoscut de obstrucție intestinală, cu istoric cunoscut de angină instabilă sau infarct miocardic sau insuficiență cardiacă congestivă sau infecție activă cu hepatită B sau C au fost excluși din studiu.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra sacituzumab govitecan 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 de zile (n=272) sau tratamentul la alegerea medicului (n=271). Tratamentul la alegerea medicului (Treatment of Physician's Choice, TPC) a fost ales de către medicul investigator înainte de randomizare, din una dintre următoarele scheme terapeutice cu un singur medicament: eribulină (n=130), vinorelbină (n=63), gemcitabină (n=56) sau capecitabină (n=22). Randomizarea a fost stratificată pe baza schemelor terapeutice anterioare de chimioterapie pentru boala metastatică (2 versus 3-4), metastazele viscerale (da versus nu) și terapia endocrină în stadiu metastatic timp de cel puțin 6 luni (da versus nu).

Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile. Criteriul principal pentru evaluarea eficacității rezultatului a fost SFP, determinat prin BICR conform RECIST v1.1. Criterii suplimentare folosite pentru determinarea rezultatului de eficacitate au fost SG, RRO prin BICR și DRO prin BICR.

Vârsta mediană a populației studiate a fost de 56 de ani (interval: 27-86 de ani), iar 26% dintre pacienți aveau 65 de ani sau peste. Aproape toți pacienții au fost femei (99%). Majoritatea pacienților au fost caucazieni (67%); 4% au fost negri, 3% asiatici și 26% erau de rasă necunoscută. Pacienților li s-au administrat, în medie, 7 (interval: 3 până la 17) scheme terapeutice sistemice anterioare în orice context și 3 (interval: 0 până la 8) regimuri anterioare de chimioterapie sistemică în context metastatic. Aproximativ 42% dintre pacienți primiseră 2 scheme de chimioterapie anterioare pentru boala metastatică, comparativ cu 58% dintre pacienții care primiseră 3 până la 4 scheme de chimioterapie anterioare. Majoritatea pacienților au primit terapie endocrină în context metastatic timp de ≥ 6 luni (86%). Pacienții au avut un status performanță ECOG de 0 (44%) sau 1 (56%). Nouăzeci și cinci la sută dintre pacienți aveau metastaze viscerale; 4,6% dintre pacienți aveau metastaze cerebrale stabile, tratate anterior.

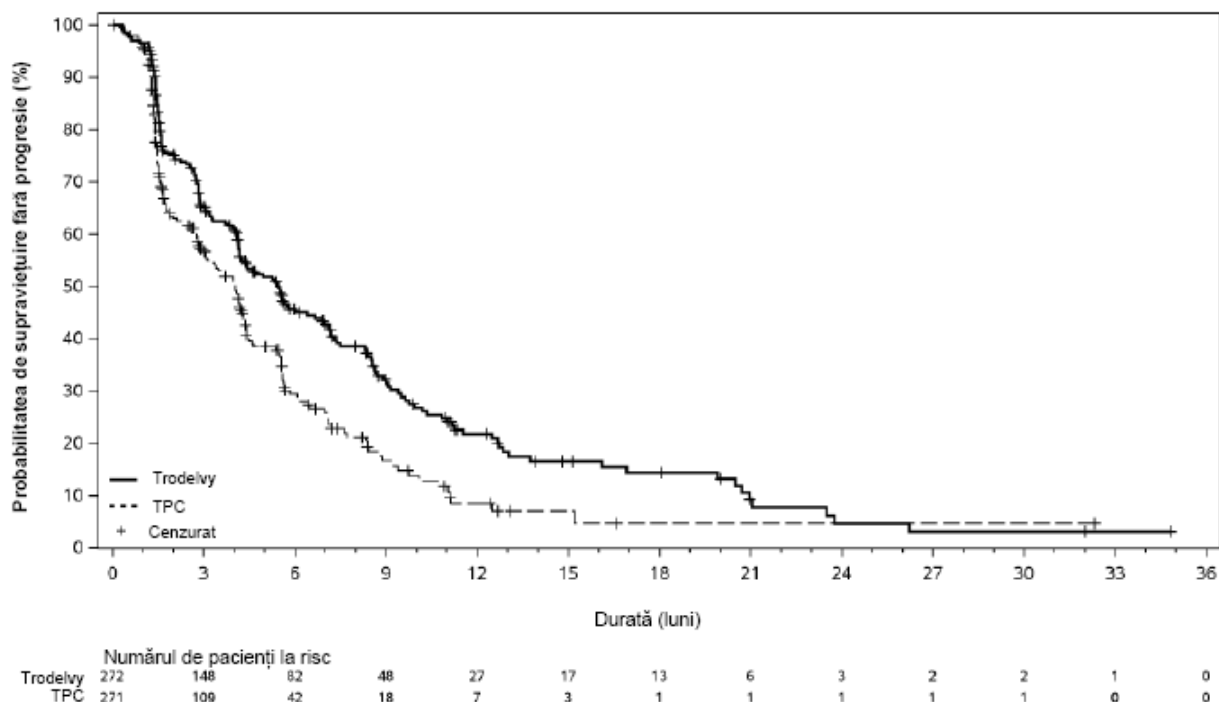
Sacituzumab govitecan a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP prin BICR și SG, comparativ cu TPC. Îmbunătățirea SFP prin BICR și SG a fost în general consecventă între subgrupurile specificate în prealabil.

Criteriile finale de eficacitate – analiză finală specificată în prealabil

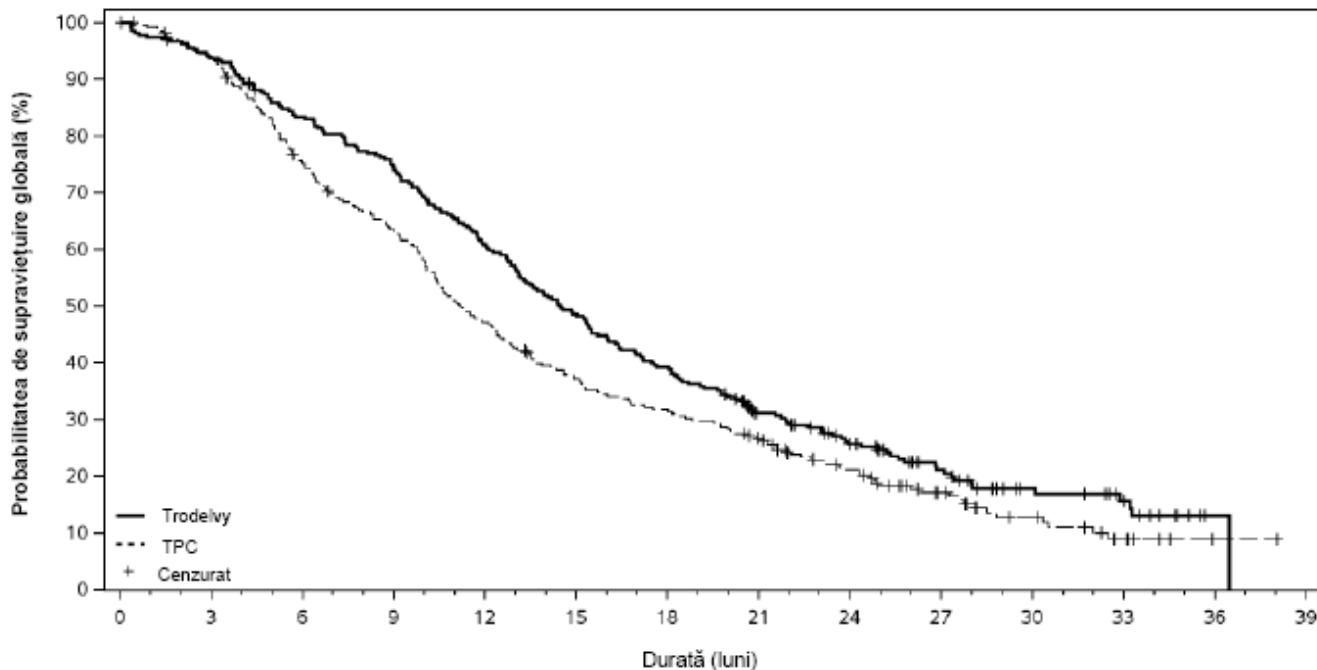
	Sacituzumab govitecan n=272	TPC n=271
Supraviețuirea fără progresie prin BICR¹		
Număr de evenimente (%)	170 (62,5%)	159 (58,7%)
Mediana SFP în luni (IÎ 95%)	5,5 (4,2; 7,0)	4,0 (3,1; 4,4)
Risc relativ (IÎ 95%)	0,661 (0,529; 0,826)	
valoare p ²	0,0003	
Rata SFP la 12 luni (IÎ 95%)	21,3 (15,2; 28,1)	7,1 (2,8; 13,9)
Rată de supraviețuire globală³		
Număr de decese (%)	191 (70,2%)	199 (73,4%)
Mediana SG în luni (IÎ 95%)	14,4 (13,0; 15,7)	11,2 (10,1; 12,7)
Risc relativ (IÎ 95%)	0,789 (0,646; 0,964)	
valoare p ²	0,0200	
Rată de răspuns obiectiv prin BICR³		
Număr de respondenți (%)	57 (21,0%)	38 (14%)
Probabilitate relativă (IÎ 95%)	1,625 (1,034; 2,555)	
valoare p ³	0,0348	

- 1 SFP este definit ca timpul de la data randomizării la data primei progresii a bolii dovedite radiologic sau la deces, din orice cauză, indiferent care apare prima (data limită pentru blocarea datelor: 3 ianuarie 2022).
 - 2 Test de rang logaritmizat stratificat pentru factori de stratificare: schemele terapeutice anterioare de chimioterapie pentru boala metastatică (2 versus 3-4), metastazele viscerale (da versus nu) și terapia endocrină în context metastatic timp de cel puțin 6 luni (da versus nu).
 - 3 Pe baza celei de-a doua analize intermediare a SG (data limită pentru blocarea datelor: 1 iulie 2022).
- BICR = revizuire centralizată, independentă și în regim orb; IÎ = Interval de încredere

Supraviețuirea fără progresie prin BICR (data limită pentru blocarea datelor: 1 decembrie 2022)



Supraviețuirea globală (data limită pentru blocarea datelor: 1 decembrie 2022)



	Numărul de pacienți la risc													
Trodelvy	272	253	223	200	163	130	105	71	52	33	19	13	1	0
TPC	271	251	199	167	124	96	82	66	46	27	15	7	1	0

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie:

Conform informațiilor declarate de solicitant medicamentul cu DCI SACITUZUMAB GOVITECAN și DC TRODELVY 200 mg pentru indicația de la punctul 1.9 este compensat în **4 state** membre ale Uniunii Europene: Austria, Finlanda, Franța și Luxemburg.

3. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI SACITUZUMAB GOVITECAN și DC TRODELVY 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9, întrunește criteriile de **adăugare** a unui segment populațional nou 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, P3:Programul național de oncologie.*



4. RECOMANDĂRI

Recomandăm modificarea protocolului terapeutic corespunzător medicamentului cu **DCI SACITUZUMAB GOVITECAN** și **DC TRODELVY 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă**, cu includerea grupului populațional reprezentat de populația de pacienți cuprinsă în indicația prezentei solicitări de adăugare, respectiv: „Trodelvy administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR-pozitiv), HER2-negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiu avansat”, **ulterior** elaborării și aprobării protocolului terapeutic corespunzător indicației **TRODELVY** pentru care s-a emis decizia Președintelui ANMDMR nr.233/06.03.2023 de **includere necondiționată** în Listă, respectiv după elaborarea și aprobarea protocolului terapeutic corespunzător **DCI SACITUZUMAB GOVITECAN** pentru populația de pacienți *adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care au utilizat anterior două sau mai multe terapii sistemice, incluzând cel puțin una pentru boală în stadiu avansat.*

Referințe bibliografice :

1. RCP TRODELVY (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230726159949/anx_159949_ro.pdf)
2. EPAR TRODELVY (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
3. Ord. MS/CNAS nr. 564/499/2021
4. O.M.S. 2408/2023, actualizat
5. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat

Raport finalizat la data de 28.03.2024

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu