



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM**

***INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante***

**Data depunerii dosarului**

**06.03.2023**

**Numărul dosarului**

**7220**

**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: conținut pentru administrare, în formă de ambalaj unitar

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</b>
<b>Concentrație</b>	100 mg/5 ml (20 mg/ml)
<b>Calea de administrare</b>	intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	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:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>8.578,43 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>428,92 lei</b>

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

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante.	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 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) (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 „\*\*Ω”, 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<sup>(2)</sup>.

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<sup>(3)</sup>.

#### **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 ejeție a ventriculului stâng

Scăderea fracției de ejeție 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 durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumab deruxtecan pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

#### Premedicație



*Trastuzumab 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 unui segment/grup populațional nou pentru DCI Trastuzumab Deruxtecan, conform criteriilor incluse în Ordinul MS Nr. 861/2014, Anexa 11, Tabelul nr. 1 (segmentul populațional nou: *“în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante”*)

Conform datelor oficiale ale Agenției Europene a Medicamentului la data 24.01.2023, Comisia Europeană a actualizat autorizația de punere pe piață conform Deciziei CE nr. C(2023)687 (final), prin care se aprobă un nou grup populațional în indicația cancer mamar, respectiv *“ENHERTU indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante”*.

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 nerezecabi/ 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

## 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<sup>(22)</sup>.

### 3.1. Creare adresabilitate pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI Trastuzumab Deruxtecan constituit din *“pacienții adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante”*, la indicațiile deja compensate răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent.

Cancerul mamar este cel mai frecvent cancer la femei din întreaga lume, cu aproximativ 2.261.419 de cazuri noi diagnosticate la nivel global în 2020 <sup>(4)</sup>.





**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 / 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).

Cancerul de sân este o boală heterogenă din punct de vedere biologic, cu subtipuri histologice clasificate în funcție de profilurile de expresie ale receptorilor de pe suprafața celulară a tumorii astfel, HR(receptorii hormonal) și nivelul expresiei HER2 sunt biomarkerii care sunt identificați încă de la momentul diagnosticului. Receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) este un biomarker cheie pentru identificarea și luarea deciziilor de tratament <sup>(4,5)</sup>.

Cancerurile cu expresie HER2-positivă sunt definite în prezent ca expresie HER2 măsurată ca IHC 3+ sau IHC 2+/ISH+, iar cancerurile cu expresie HER2-negativă sunt definite ca expresie HER2 măsurată ca IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-<sup>(6-11)</sup>.

Tumorile cu scoruri de imunohistochimie (IHC) de 1+ și 2+ care nu au amplificare HER2 sunt în prezent clasificate ca HER2-negativă, cu toate acestea **sorurile IHC mai sus menționate se corelează cu prezenta unei expresii HER2**, care este considerată redusă.<sup>(4-8)</sup>

Aproximativ jumătate dintre toate cancerurile de sân sunt HER2-cu expresie redusă, definit ca un scor HER2 de IHC1+ sau IHC 2+/ISH-<sup>(7-11)</sup>. HER2-cu expresie redusă este întâlnită atât la pacienții cu receptori hormonal pozitivi, cât și la pacienții cu receptori hormonal negativi<sup>(11)</sup>. Prezența receptorilor HER2 indică faptul că o terapie care adresează specific pentru această categorie de pacienți are impact asupra rezultatelor pe termen lung <sup>(1,11-13)</sup>.

În ciuda progreselor în domeniul screening-ului și managementului cancerului de sân, ratele de supraviețuire pentru pacienții cu cancer de sân în stadiu metastatic (mBC) rămân considerabil mai mici decât cele pentru pacienții cu cancer de sân în stadiul II sau III. Rata de supraviețuire la cinci ani pentru boala în stadiul IV este de aproximativ 22%, în timp ce este de aproximativ 72% pentru stadiul III și 90% pentru stadiul II <sup>(13)</sup>. Unul dintre punctele cheie în managementul clinic al cancerului de sân este determinarea statusului HER2 și HR (receptori hormonal), deoarece aceste subtipuri prezintă ținte pentru terapiile existente<sup>(15-18)</sup>.

### ***Nevoia de tratament pentru cancerul mamar metastatic HER2-cu expresie redusă.***

În ciuda dezvoltării rapide a terapiilor pentru cancerul de sân, rezultatele tratamentelor pentru pacienții cu HER2 negativ - și în special pentru pacienții triplu negativi - rămân rezervate (SFP mediană de ~ 4 luni și OS mediană de ~ 15 luni). Acest lucru indică necesitatea unui tratament specific pentru acești pacienți.



**Subtipul HER2-cu expresie redusă** este caracteristic un grup de pacienți care în prezent e neclasificat sau clasificat ca fiind pacienți HER2-negativi (HR pozitiv) sau triplu negativi, adică pacienți cu scoruri de IHC 1+ sau IHC 2+ cu ISH- (7-11).

În prezent, nu există un tratament specific pentru pacienții cu niveluri reduse de expresie HER2. **În baza deciziei Comisiei Europene C(2021)358/ 18.01.2021, indicația terapeutică pentru Enhertu (DCI Trastuzumab Deruxtecan) a fost actualizată, incluzând și această categorie de pacienți.**

Cu toate decoperirile în managementul actual al cancerului mamar, cancerul de sân în stadiu metastatic (mBC) rămâne o boala incurabilă, cu un tratament care are ca și obiectiv prelungirea supraviețuirii și ameliorarea calitatii vieții. Cu o terapie care adresează specific pacienții cu o expresie redusă a HER2, există premisele pentru ca aceste obiective să fie adresate cu rezultate terapeutice îmbunătățite pe termen lung<sup>(12-14)</sup>.

#### **Recomandările ghidurilor de specialitate**

Liniile directoare emise pentru managementul tratamentului cancerului mamar avansat (aBC) HER2-negativ, au fost publicate de American Society of Clinical Oncology (ASCO) și The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pentru SUA, de European School of Oncology-European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO) pentru Europa, de The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) pentru Regatul Unit, **arată o nevoie neacoperită de tratament pentru acești pacienți.** Recomandarile privind monoterapia sunt prezentate schematic mai jos pentru ghidurile ASCO și NCCN, ghiduri actualizate în anul 2022, ESMO și NICE subliniază nevoia de tratament pentru acești pacienți.

ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2021 39:35, 3938-3958

ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology 2022 40:26, 3088-3090

- **Pacienților cu mBC HER2 IHC 1+ sau 2+ și ISH-negativ care au primit cel puțin o linie de chimioterapie anterioară pentru boala metastatică iar pentru pacienții HR-pozitiv care sunt refractari la ET (terapie endocrină), trebuie să li se ofere tratament cu Trastuzumab Deruxtecan (Strength of recommendation: strong)**

Ghidul National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Breast Cancer. V2.2023.

Recomandările NCCN sunt:

- **Indiferent de statusul receptorilor hormionali pentru pacienții HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Category 1 Preferred)**

Printed by Corina Voinea on 3/2/2023 5:48:49 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2023 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 2.2023**  
**Invasive Breast Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE<sup>a</sup>**

HR-Positive and HER2-Negative with Visceral Crisis <sup>†</sup> or Endocrine Refractory		
Setting	Subtype/Biomarker	Regimen
First Line	No germline <i>BRCA1/2</i> mutation <sup>b</sup>	Systemic chemotherapy <a href="#">see BINV-Q (5)</a>
	Germline <i>BRCA1/2</i> mutation <sup>b</sup>	PARPi (olaparib, talazoparib) <sup>c</sup> (Category 1, preferred)
Second Line	HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative <sup>d</sup>	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki <sup>®</sup> (Category 1, preferred)
	Not a candidate for fam-trastuzumab deruxtecan- nxki	Sacituzumab govitecan <sup>†</sup> (Category 1, preferred) Systemic chemotherapy <a href="#">see BINV-Q (5)</a>
Third Line and beyond	Any	Systemic chemotherapy <a href="#">see BINV-Q (5)</a>
	Biomarker positive (ie, MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)	Targeted agents <a href="#">see BINV-Q (6)</a>

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 2.2023**  
**Invasive Breast Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE<sup>a</sup>**

HR-Negative and HER2-Negative (Triple-Negative Breast Cancer; TNBC)		
Setting	Subtype/Biomarker	Regimen
First Line	PD-L1 CPS $\geq 10^9$ regardless of germline <i>BRCA</i> mutation status <sup>b</sup>	Pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin) <sup>†</sup> (Category 1, preferred)
	PD-L1 CPS $<10^9$ and no germline <i>BRCA1/2</i> mutation <sup>b</sup>	Systemic chemotherapy <a href="#">see BINV-Q (5)</a>
	PD-L1 CPS $<10^9$ and germline <i>BRCA1/2</i> mutation <sup>b</sup>	• PARPi (olaparib, talazoparib) (Category 1, preferred) • Platinum (cisplatin or carboplatin) (Category 1, preferred)
Second Line	Germline <i>BRCA1/2</i> mutation <sup>b</sup>	PARPi (olaparib, talazoparib) (Category 1, preferred)
	Any	Sacituzumab govitecan <sup>†</sup> (Category 1, preferred) Systemic chemotherapy <a href="#">see BINV-Q (5)</a>
	No germline <i>BRCA1/2</i> mutation <sup>b</sup> and HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative <sup>d</sup>	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki <sup>†</sup> (Category 1, preferred)
Third Line and beyond	Biomarker positive (ie, MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)	Targeted agents <a href="#">see BINV-Q (6)</a>
	Any	Systemic chemotherapy <a href="#">see BINV-Q (5)</a>

Enhertu, trastuzumab deruxtecan, este un conjugat anticorp-medicament, care țintește HER2. 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 lizozomice care sunt suprareglate în celulele canceroase. La eliberare, DXd cu membrană permeabilă cauzează 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.



Studiile *in vitro* indică faptul că porțiunea de anticorp din trastuzumab deruxtecan, care are aceeași secvență de aminoacizi ca trastuzumab, se leagă, de asemenea, la FcγRIIIa și la complementul C1q. Anticorpul mediază citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp (CCDA) în celulele tumorale mamare umane care supraexprimă HER2. În plus, anticorpul inhibă semnalizarea prin intermediul căii fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3-K) în celulele tumorale mamare umane care supraexprimă HER2.

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul **studiului DESTINY-Breast04**, un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis, care a înrolat 557 de pacienți adulți cu cancer mamar cu HER2 scăzut nerezecabil sau metastatic.

Studiul a inclus 2 cohorte: 494 de pacienți cu receptor hormonal pozitiv (HR+) și 63 de pacienți cu receptor hormonal negativ (HR-). Expresia scăzută a HER2 a fost definită ca IHC 1+ (definită ca o slabă colorare parțială a membranei la peste 10% din celulele canceroase) sau IHC 2+/ISH-, determinată de PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) evaluată la un laborator central. Pacienților trebuie să li se fi administrat chimioterapie în contextul metastazelor sau să fi manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante.

Conform criteriilor de includere, pacienților care erau HR+ trebuie să li se fi administrat cel puțin o terapie endocrină și să nu fie eligibili pentru terapie endocrină suplimentară la momentul randomizării. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) prin perfuzie intravenoasă o dată la trei săptămâni, fie chimioterapie la alegerea medicului (N = 184, eribulină 51,1%, capecitabină 20,1%, gemcitabină 10,3%, nab-paclitaxel 10,3% sau paclitaxel 8,2%).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul HER2 prin IHC pe probele tumorale (IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-), numărul de linii anterioare de chimioterapie în contextul metastazelor (1 sau 2) și statusul HR/tratamentul anterior CDK4/6i (HR+ cu tratament anterior cu inhibitor CDK4/6, HR+ fără tratament anterior cu inhibitor CDK4/6 sau HR-).

Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau toxicitatea inacceptabilă.

Studiul a exclus pacienții cu antecedente de BPI/pneumonită care necesita tratament cu steroizi sau BPI/pneumonită la selecție și boli cardiace semnificative din punct de vedere clinic. De asemenea, pacienții au fost excluși pentru metastaze cerebrale netratate sau simptomatice sau status de performanță ECOG >1.

Criteriul final principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) la pacienții cu cancer mamar HR+ evaluat de RCIRO conform RECIST v1.1. Criteriile cheie finale secundare de eficacitate au fost SFPB evaluată de RCIRO conform RECIST v1.1 la populația generală de studiu (toți pacienții HR+ și HR- randomizați),



supraviețuirea globală (SG) la pacienții HR+ și SG în populația generală. RRO, DR și rezultatele raportate de pacient (RRP) au fost criteriile finale de evaluare secundare.

Au fost observate beneficii consecvente în ceea ce privește SG și SFPB în cadrul subgrupurilor prespecificate, inclusiv statusul HR, tratamentul anterior cu CDK4/6i, numărul de chimioterapii anterioare și statusul IHC 1+ și IHC 2+/ISH-. În subgrupul HR-, SG mediană a fost de 18,2 luni (ÎI 95%: 13,6, neestimabilă) la pacienții randomizați la Enhertu, comparativ cu 8,3 luni (ÎI 95%: 5,6, 20,6) la pacienții randomizați la chimioterapie, cu o rată de risc de 0,48 (ÎI 95%: 0,24, 0,95). Mediana SFPB a fost de 8,5 luni (ÎI 95%: 4,3, 11,7) la pacienții randomizați la Enhertu și 2,9 luni (ÎI 95%: 1,4, 5,1) la pacienții randomizați la chimioterapie, cu o rată de risc de 0,46 (ÎI 95%: 0,24, 0,89).

Rezultatele studiului pivotal DESTINY-Breast04 (studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis) au demonstrat beneficiile terapiei cu Trastuzumab Deruxtecan fiind observate beneficii consecvente în ceea ce privește SG și SFPB în cadrul tuturor subgrupurilor prespecificate.

Ghidurile ASCO 2022 și NCCN(v2, 2023) - recomandă trastuzumab deruxtecan ca opțiune preferată de tratament pentru pacienții cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, HER2 IHC 1+ sau 2+ și ISH-negativ, care au primit cel puțin o linie de chimioterapie anterioară pentru boala metastatică.

### 3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, DCI Trastuzumabum Deruxtecanum este menționat în *Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurății, 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 asigurății 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: Austria, Franța, Germania și Luxemburg.

## 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 „în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu



cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante.” 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.

### Bibliografie:

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP ENHERTU. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enher-tu-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enher-tu-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 proto-coalelor 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. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424;
5. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Jul 28];21(4):302–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750642/>;
6. Onsum MD, Geretti E, Paragas V, Kudla AJ, Moulis SP, Luus L, et al. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients. American Journal of Pathology. 2013 Nov;183(5):1446–60;
7. Iqbal N, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int. 2014; 852748;
8. Schettini F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. npj Breast Cancer. 2021; 7:1; <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>;
9. Schalper K, et al. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138: 213-19;



10. Denkert C, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. 2021. Lancet Oncol; 22: 1151-61;
11. Miglietta F, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2021; 7: 137; 10.1038/s41523-021-00343-4;
12. D'Hondt R, Spoomans I, Neyens N, Mortier N, Van Aelst F. Survival of patients with metastatic breast cancer: A single-centre experience. Acta Clin Belg. 2014;69(3):194-9;
13. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Jul 10 [cited 2022 Jul 28];28(20):3271-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498394/>;
14. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT\_MBC-Registry. Breast Cancer Research. 2021;23(1);
15. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: The hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. Breast Cancer Res Treat. 2013;141(3).
16. Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. Oncologist [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Jul 8];22(11):1292-300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592619/>;
17. Mierzynska J, Taye M, Pe M, Coens C, Martinelli F, Pogoda K, et al. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. Eur J Cancer [Internet]. 2020;125:69-82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.031>;
18. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Leo A di, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology. 2014 Oct;32(29):3307-29;
19. ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology 2022 40:26, 3088-3090;
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Breast Cancer. Version 2. 2023;
21. Managing advanced breast cancer - NICE Pathways [Internet]. [cited 2019 Sep 4]. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer#path=view%3A/pathways/advanced-breast-cancer/managing-advanced-breast-cancer.xml&content=view-info-category%3Aview-about-menu-responsibilities>.
22. 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 exclusiunea 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 publicate 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 :30.06.2023

**Coordonator**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**