



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AMIVANTAMABUM

INDICAȚIA: în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE, după eșecul terapiei pe bază de platină

Data depunerii dosarului

18.06.2024

Numărul dosarului

19920

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ





1. Date generale

- 1.1. DCI: Amivantamabum
- 1.2. DC: Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3. Cod ATC: L01FX18
- 1.4. Data eliberării APP: 09 Decembrie 2021
- 1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgie
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	350 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon din sticlă a 7 ml conc. (conține 350 ml amivantamab)

- 1.8. Preț conform avizului de preț de la Ministerul Sănătății, MS-DFDM 434891/30.05.2024

Denumire Comercială	Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	6581.75 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6581.75 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Rybrevant:

Rybrevant este indicat în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (EGFR), după eșecul terapiei pe bază de platină.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Rybrevant trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Rybrevant trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, care să aibă acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie (RALP-uri), dacă apar.

Înainte de inițierea tratamentului cu Rybrevant, trebuie determinată existența mutației RFCE în eșantioanele de țesut tumoral sau plasmatic utilizând o metodă de testare validată. Dacă nu se detectează nicio mutație în eșantionul plasmatic, trebuie testat dacă țesutul tumoral este disponibil într-o cantitate suficientă și are o calitate adecvată, din cauza potențialului de rezultate fals-negative ale unui test bazat pe plasmă. Testarea poate fi efectuată în orice moment de la diagnosticul inițial până la inițierea tratamentului; nu este necesară repetarea testării odată ce statusul mutației RFCE a fost stabilit.

Doze Trebuie administrate medicații prealabile pentru a reduce riscul de RALP-uri asociate cu Rybrevant

La fiecare 2 săptămâni

Dozele recomandate de Rybrevant în monoterapie sunt prezentate în Tabelul 2 (din RCP)

Tabelul 2: Doză recomandată de Rybrevant la fiecare 2 săptămâni

Greutatea corporală a pacientului la momentul inițial ^a	Doza de Rybrevant	Schemă	Număr de flacoane
Mai mică de 80 kg	1050 mg	Săptămânal (în total 4 doze) din săptămâna 1 până în săptămâna 4 • Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 • Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1 La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5	3
Mai mare sau egală cu 80 kg	1400 mg	Săptămânal (în total 4 doze) – săptămânile 1 până la 4 • Săptămâna 1 - perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 • Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1 La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5	4

^a Ajustările dozei nu sunt necesare pentru modificările ulterioare ale greutății corporale.

Durata tratamentului

Se recomandă ca pacienților să li de administreze Rybrevant până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doza omisă

Dacă se omite o doză planificată, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie ajustată în consecință, menținând intervalul de tratament.

Ajustările dozei

În cazul reacțiilor adverse de grad 3 sau 4, administrarea trebuie întreruptă până la momentul ameliorării reacțiilor adverse până la reacții adverse de grad ≤ 1 sau revenirea la starea inițială. Dacă o întrerupere durează 7 zile sau mai puțin, reîncepeți cu doza curentă. Dacă o întrerupere durează mai mult de 7 zile, se recomandă reînceperea tratamentului cu o doză redusă, așa cum este prezentat în Tabelul 3. După Tabelul 3 sunt prezentate, de asemenea, și modificările specifice ale dozei în funcție de reacțiile adverse specifice.

Tabelul 3: Recomandări privind modificarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse

Doza la care au apărut reacțiile adverse	Doza după prima întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doza după a doua întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doză după a treia întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse
1050 mg	700 mg	350 mg	Se oprește tratamentul cu Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie

Perfuzia trebuie întreruptă la primul semn de RALP. Tratamente suplimentare de susținere a funcțiilor vitale (de exemplu, glucocorticoizi, antihistaminice, antipiretice și antiemetice suplimentare) trebuie administrate conform indicațiilor clinice.

- Gradul 1-3 (ușor-sever): După recuperarea simptomelor, se reia perfuzia cu 50% din viteza anterioară. Dacă nu există alte simptome, viteza de perfuzare poate fi crescută în funcție de viteza de perfuzare recomandată. Medicamentele administrate concomitent trebuie administrate cu următoarea doză [inclusiv dexametazonă (20 mg) sau echivalent].
- Recidivă de grad 3 sau grad 4 (cu potențial letal): Întrerupeți definitiv tratamentul cu Rybrevant.

Reacții cutanate și unghiale

Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 1-2, trebuie inițiată terapia de susținere; dacă nu există nicio ameliorare după 2 săptămâni, pentru erupția cutanată persistentă de gradul 2, trebuie luată în considerare reducerea dozei. Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 3, trebuie inițiat tratamentul de susținere și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rybrevant până la ameliorarea reacției adverse. După dispariția reacției cutanate sau unghiale ≤ grad 2, tratamentul cu Rybrevant trebuie reluat cu o doză redusă. Dacă pacientul dezvoltă reacții cutanate de gradul 4, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt permanent.

Boala pulmonară interstițială

Tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit dacă se suspectează boală pulmonară interstițială (BPI) sau reacții adverse asemănătoare BPI (pneumonită). Dacă se confirmă că pacientul a dezvoltat BPI sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit permanent.

Medicația concomitentă recomandată

Înainte de perfuzie (săptămâna 1, zilele 1 și 2), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri. Pentru dozele ulterioare, este necesară administrarea de antihistaminice și antipiretice. După o perioadă prelungită de întrerupere a administrării dozei, trebuie reluată de asemenea administrarea de glucocorticoizi. Trebuie administrate antiemetice, dacă este necesar.

Tabelul 4: Schema de administrare a premedicației

Medicație prealabilă	Doză	Cale de administrare	Recomandată interval de dozare înainte de administrarea Rybrevant
Antihistaminic*	Difenhidramină (25 până la 50 mg) sau echivalent	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Antipiretic*	Paracetamol/Acetaminofen (650 până la 1000 mg)	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Glucocorticoid‡	Dexametazonă (20 mg) sau echivalent	Intravenoasă	60 până la 120 de minute
Glucocorticoid*	Dexametazonă (10 mg) sau echivalent	Intravenoasă	45 până la 60 de minute

* Necesară la toate dozele.

‡ Necesară la doza inițială (săptămâna 1, ziua 1) sau la următoarea doză ulterioară în cazul unei RALP

+ Necesară la a doua doză (săptămâna 1, ziua 2); opțional pentru dozele ulterioare.



Categorii speciale de populație

Copii și adolescenți : Utilizarea amivantamab nu se justifică la copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici.

Vârstnici: Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Insuficiență renală: Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece amivantamabul nu a fost studiat la această grupă de pacienți. În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse, cu modificări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

Insuficiență hepatică: Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență hepatică. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, deoarece amivantamab nu a fost studiat la această grupă de pacienți. În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse, cu ajustări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

Mod de administrare: Rybrevant este destinat administrării intravenoase. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluarea cu soluție injectabilă sterilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Rybrevant trebuie administrat cu un filtru inclus în linia de perfuzie.

Mecanismul de acțiune

Amivantamab este un anticorp bispecific RFCE-TME cu conținut scăzut de fucoză, complet uman, de tip IgG1, cu activitate imunitară mediată celular, care vizează tumorile cu mutații activatoare de RFCE, cum ar fi delețiile în Exonul 19, substituția L858R și mutațiile de inserție în Exonul 20. Amivantamab se leagă de domeniile extracelulare ale RFCE și TME.

Amivantamab întrerupe RFCE și îndeplinește funcțiile de semnalizare prin blocarea legării ligandului și intensificarea degradării RFCE și a TME, prevenind astfel creșterea și progresia tumorii. Prezența EGFR și MET pe suprafața celulelor tumorale permite, de asemenea, țintirea acestor celule pentru distrugere de către celulele efectoare imune, cum ar fi celulele natural killer și macrofagele, prin citotoxicitate dependentă de anticorpi mediată celular (CDAC) și, respectiv, mecanisme de trogocitoză.

Precizare SETS privind criteriile de evaluare solicitate

Reprezentantul în România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru Rybrevant, respectiv compania Johnson & Johnson România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru indicația „ **în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE, după eșecul terapiei pe bază de platină**”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

2. Aspecte privind epidemiologia și managementul cancerului bronhopulmonar din Legea nr. 293/2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului, actualizată la data de 27.07.2023 și din Raportul european de evaluare a medicamentului Amivantamabum

La nivel european, conform European Cancer Information System (ECIS) și International Agency for Research on Cancer (IARC), în anul 2020 s-au înregistrat următoarele date privind cancerul cu localizare bronhopulmonară:

- incidența: 318.327 de noi cazuri diagnosticate, care reprezintă 11,9% din totalul cazurilor noi de cancer;
- mortalitate: 257.293 de decese, care reprezintă 20,4% din totalul deceselor prin cancer în Europa;
- este al 2-lea cel mai frecvent cancer la bărbați după cancerul de prostată și al 3-lea ca frecvență la femei, după cancerul de sân și cel colorectal;
- reprezintă prima cauză de deces la sexul masculin și a doua cauză de deces la sexul feminin, după cancerul de sân;
- rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 18% (15% pentru bărbați și 21% pentru femei).

La nivel național, cancerul bronhopulmonar reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în România, fiind prima cauză de mortalitate dintre toate cancerurile (19,78% din mortalitatea prin cancer).

Este cel mai frecvent cancer întâlnit la populația masculină și al patrulea la sexul feminin, după cancerurile de sân, colorectal și de col uterin.

Lipsa unui program de evaluare a riscului și de depistare precoce pentru cancerul bronhopulmonar are impact în numărul mare de cazuri noi descoperite în stadii avansate de boală.

Județele cu cele mai mari incidențe sunt: Iași, Neamț, Alba, Hunedoara, Timiș, Constanța, Călărași, Giurgiu, Dâmbovița.

Numărul mediu al pacienților spitalizați (2015 - 2019) este de aproximativ 15.000/an, pentru o medie de 72.000 de episoade de spitalizare pe an.

Durata medie de spitalizare pentru un caz de cancer bronhopulmonar tratat într-o secție de oncologie medicală este de aproximativ 5 zile, în timp ce un caz tratat într-o secție de pneumologie sau într-o secție de chirurgie toracică are o durată de spitalizare aproape dublă.

Incidența cancerului bronhopulmonar crește proporțional cu vârsta, rata de incidență dublându-se după vârsta de 50 de ani.

Cu toate acestea, cele mai multe cazuri noi de cancer bronhopulmonar sunt întâlnite la intervalul de vârstă 65 - 69 de ani.

La intervalul de 65 - 69 de ani, incidența cancerului bronhopulmonar crește brusc/exponențial, de la o rată de aproximativ 12,4 cazuri noi la 100 de mii de pacienți pentru grupa de vârstă 45 - 49 de ani până la 84,6 cazuri noi la 100 de mii de pacienți pentru grupa de vârstă 65 - 69 de ani.

The Economist Intelligence Unit (EIU) a realizat raportul "*Breathing In A New Era: O analiză comparativă a politicilor în domeniul cancerului pulmonar în Europa*", cu scopul de a evalua povara cancerului pulmonar și de a identifica soluții concrete, acționabile, prin care sistemele de sănătate europene pot controla mai bine această problemă importantă de sănătate publică.



Prima fază a studiului a inclus 11 țări și prima versiune oficială a fost publicată în 2019.

A doua fază a cuprins încă 16 țări, iar versiunea actualizată a raportului s-a lansat pe 15 iulie 2020.

România este una dintre țările incluse în raportul The Economist.

În fiecare an, în România sunt diagnosticate în jur de 11.000 de cazuri noi de cancer pulmonar, reprezentând aproximativ 13% din totalul cazurilor noi de cancer.

Supraviețuirea la 5 ani de la diagnostic a pacienților cu cancer pulmonar din România este de doar 10%, în timp ce în alte țări europene, precum Norvegia sau Suedia, acest procent este dublu.

Numărul de ani de viață pierduți din cauza decesului prematur prin cancer bronhopulmonar a scăzut constant în perioada 2015 - 2019, de la o rată de 984 de ani la 100 de mii de pacienți, până la 944 de ani la 100 de mii de pacienți.

În medie, într-un an, în perioada analizată se pierde prematur aproximativ 10 ani de viață la 1.000 de adulți din cauza decesului prin cancer pulmonar.

Aproximativ 75% din cazuri sunt diagnosticate în stadii tardive ale bolii.

Tumorile care prezintă mutație de tip inserție la nivelul exonul 20 al genei EGFR sunt cunoscute ca fiind insensibile la tratamentele cu inhibitori tirozinkinazici. În absența unor terapii țintite eficiente, standardul actual de îngrijire pentru pacienții nou diagnosticați cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR rămâne chimioterapia pe bază de platină.

Administrarea regimului de chimioterapie pe bază de săruri de platină asociază o mediană a supraviețuirii fără progresia bolii de 4 luni și o rată de de răspuns obiectiv de 30%.

Chimioterapia cu un singur agent este frecvent utilizată în NSCLC, dar se asociază cu o rată de răspuns obiectiv relativ scăzută (8%-12%) și o mediană a supraviețuirii fără progresia bolii de 2-3 luni, conform rezultatelor obținute în studiile randomizate de fază 3.

Imunoterapia cu un singur agent din clasa medicamentelor care inhibă proteina-1 cu rol în controlul morții celulare programate (anti-PD-1) sau ligandul acesteia (anti-PD-L1) a fost aprobată pentru utilizare în NSCLC în a doua linie. Cu toate acestea, acești agenți au demonstrat în mod repetat rezultate ne semnificative în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală comparativ cu monoterapia cu docetaxel sau cu chimioterapia pe bază de platină la pacienții cu mutație EGFR, în comparație cu pacienții care au prezentat varianta sălbatică a EGFR.

Prin urmare, pacienții cu NSCLC cu mutație EGFR au fost excluși din studiile de fază 3 de imunoterapie de primă linie, iar indicațiile de primă linie rezultate pentru agenți anti-PD-1/anti-PD-L1 (nivolumab/atezolizumab) aprobați ca terapie pentru NSCLC metastatic au exclus în mod specific pacienții cu boală cu mutație EGFR, inclusiv pacienți cu mutații activatoare ale inserției Exonului 20 a EGFR.

Asocierea ramucirumab cu docetaxel a fost aprobată de către Comisia Europeană pentru utilizare în tratamentul de linia a doua al NSCLC, pe baza unei îmbunătățiri cu 1,5 luni a medianei supraviețuirii fără progresia bolii (4,5 față de 3,0 luni) și a unei îmbunătățiri cu 1,4 luni a medianei supraviețuirii globale (10,5 față de 9,1 luni), comparativ cu monoterapia cu docetaxel. Asocierea ramucirumab cu docetaxel a determinat obținerea unei îmbunătățiri a ratei de răspuns global de 23% față de 14% în brațul tratat numai cu docetaxel.

O analiză ulterioară a ratei de răspuns global stratificată pe subgrupuri histologice prespecificate a demonstrat că pacienții cu adenocarcinom tratați cu asocierea ramucirumab cu docetaxel (n=377) au avut o creștere nesemnificativă a ratei de răspuns global de 18,6% față de 15,2% în brațul tratat numai cu docetaxel (n= 348). Pacienții din grupul cu ramucirumab și docetaxel au prezentat rate mai mari de stomatită (23% față de 13%), sângerări sau hemoragie (29% față de 15%), hipertensiune arterială (11% față de 5%) și edem periferic (16% față de 8%), 8% în comparație cu pacienții din brațul tratat cu docetaxel.

Nintedanib în asociere cu docetaxel a fost aprobată în Uniunea Europeană la pacienții care au primit chimioterapie anterioară, pe baza unei îmbunătățiri modeste de 1,2 luni a supraviețuirii fără progresia bolii față de tratamentul cu docetaxel (4,0 luni față de 2,8 luni) și o rată de răspuns obiectiv de 4,7% față de 3,6% (conform Nintedanib RCP 2020). Cu toate acestea, în studiul pivot 1199.13, tratamentul cu nintedanib și docetaxel a fost asociat cu o incidență globală raportată a evenimentelor adverse (EA) care a condus la întreruperea tratamentului la 22,7% dintre pacienți (nintedanib EPAR: 002569/0000). Pacienții din grupul cu nintedanib și docetaxel au prezentat rate mai mari de insuficiență hepatică, perforații non-gastrointestinale și neutropenie. Rata sepsisului (1,3%) și rata neutropeniei febrile (7,5%) au fost crescute în timpul tratamentului cu nintedanib și docetaxel, comparativ cu docetaxel în monoterapie. Cele mai frecvent observate evenimente adverse emergente care au necesitat tratament de gradul 3 sau mai mare au fost creșterile enzimelor hepatice, scăderea celulelor albe din sânge și neutrofilele, diareea, vărsăturile, greața și neutropenia.

Analiza bazei de date Ipsos Healthcare folosind registrele de sănătate electronice europene a identificat că, în pofida aprobării asocierii dintre nintedanib și docetaxel, există o utilizare limitată în Uniunea Europeană a acestei asocieri, datorită lipsei de beneficii la pacienți cu mutații activatoare ale inserției Exonului 20 a EGFR.

Deși inhibitorii tirozinkinazici EGFR au îmbunătățit semnificativ obiectivele la pacienții cu mutații EGFR Exon 19del sau L858R, pacienții cu NSCLC și mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR nu au beneficiat de nicio îmbunătățire, în pofida similitudinii biologice ale tumorilor.

Fără terapii țintite eficiente și cu răspunsuri scăzute demonstrate la agenții anti-PD-1/PD-L1, pacienții cu NSCLC și mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR au opțiuni limitate de tratament, iar rezultatele generale rămân foarte slabe. Analizele publicate cu date din lumea reală ale tratamentelor bolii cu mutații activatoare ale inserției Exonului 20 a genei EGFR au confirmat rezultatele relativ slabe atât în linia întâi, cât și în a doua linie cu inhibitori tirozinkinazici, imunoterapie și chimioterapie (durata mediană a tratamentului de 3,5 luni) și au evidențiat o mediană a supraviețuirii globale de 16,2 luni.

În ceea ce privește evaluările imagistice, acestea sunt recomandate la intervale de 6 luni în timpul tratamentului oncologic, interval de timp destul de mare.

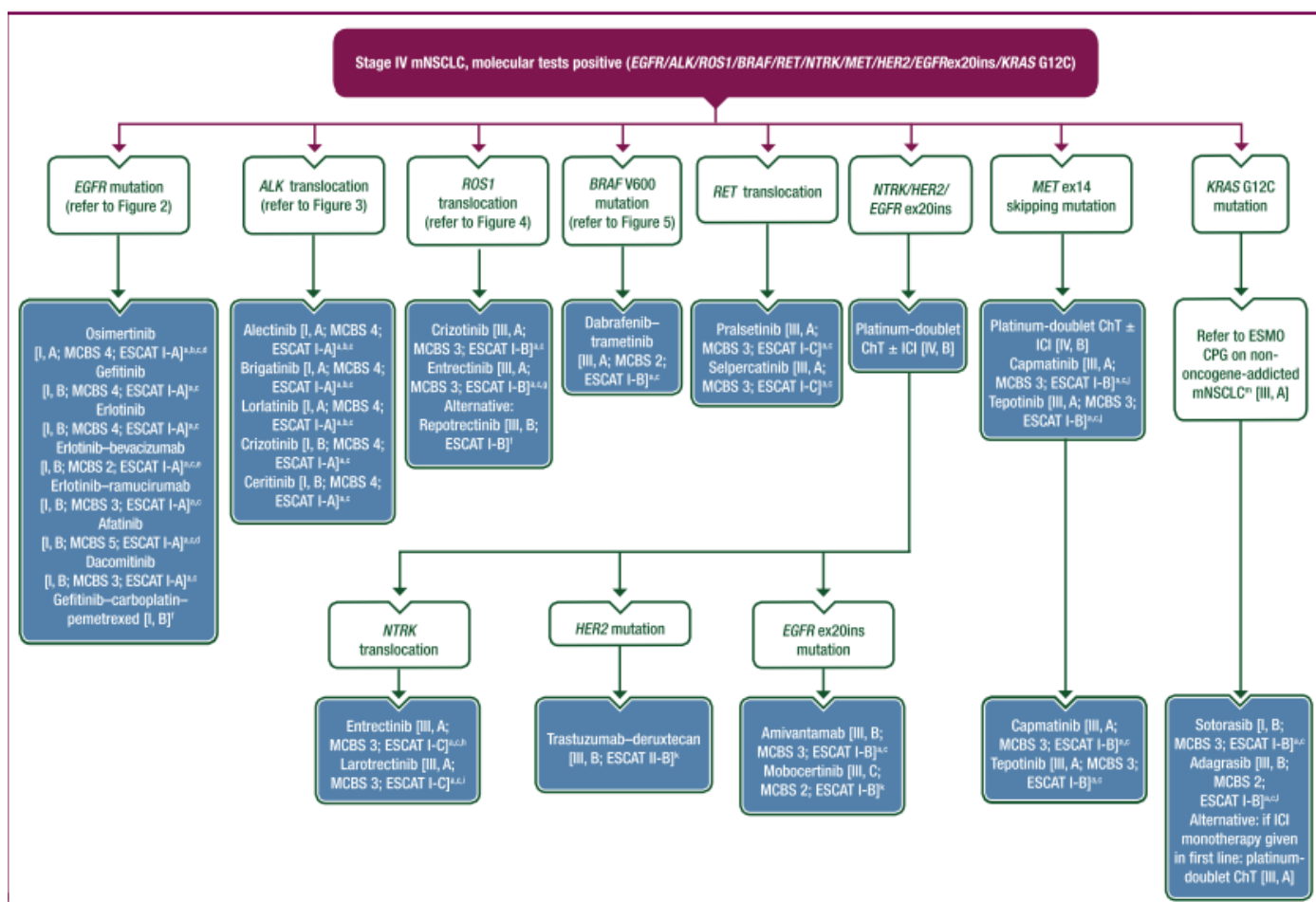
Tratamentul integrat este asigurat prin cooperarea serviciilor de pneumologie/bronhologie, anatomie patologică, biologie moleculară, chirurgie toracică, oncologie medicală și radioterapie.

Radioterapia se recomandă cu următoarele scopuri: curativ sau paliativ.

Pe de o parte, radioterapia paliativă a metastazelor (cerebrale, osoase etc.) crește calitatea vieții pacienților. Pe de altă parte, în boala oligometastatică, radioterapia stereotactică (SBRT - stereotactic body radiotherapy) poate aduce beneficiul de control local și supraviețuire globală și reprezintă o alternativă pentru chirurgia metastazelor.

3. Recomandările ghidului european privind managementul cancerului de pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, după eșecul terapiei pe bază de platină

Recomandarea ghidului ESMO 2023 intitulat „Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up”, privind managementul stadiului metastatic al cancerului pulmonar cu celule care nu sunt mici este prezentată în figura următoare.



Sursa: ESMO 2023, Figure 1. Treatment algorithm for stage IV mNSCLC after positive findings on molecular tests

Insertiile exonului 20 EGFR conferă o sensibilitate limitată la inhibitorii tirozinkinazici EGFR și la inhibitorii ai punctelor de control ale sistemului imunitar. Datorită acestei sensibilități limitate, tratamentul de primă linie recomandat este chimioterapia pe bază de săruri de platină. Amivantamab este un anticorp bispecific care vizează EGFR ȘI MET care a fost aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului și de către FDA pentru pacienți ale căror tumori progresează în urma administrării chimioterapiei pe bază de platină. Într-un studiu de fază I (n = 81), rata de răspuns obiectiv a fost de 40% cu o mediană a duratei de răspuns de 11,1 luni și o mediană a supraviețuirii fără progresia bolii de 8,3 luni. Amivantamab poate fi recomandat pentru tratamentul NSCLC cu mutație de inserție a exonului 20 EGFR cu eșec la tratamentul anterior.

Mobocertinib, un inhibitor tirozinkinazic EGFR, a demonstrat activitate într-un studiu de fază I-II la pacienții cu NSCLC tratați anterior (n = 114 pretratați cu platină), respectiv o rată de răspuns obiectiv de 28% evaluată de un comitet de revizuire independent, o mediană a duratei de răspuns de 17,5 luni și o mediană a supraviețuirii fără progresia bolii de 7,3 luni. Mobocertinib este aprobat de FDA, dar nu EMA.

4. Medicamente comparator pentru tehnologia cu DCI Amivantamabum validate de către autoritățile de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, Marea Britanie și Germania

1. Haute Autorité de Santé (HAS): Conform raportului de evaluare a medicamentului cu DCI Amivantamabum cu indicația „**în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE, după eșecul terapiei pe bază de platină,**” publicat pe site-ul HAS la data de 27 aprilie 2023, medicamentele validate drept comparator sunt:

1. gemcitabină, cu indicația: „**în asociere cu cisplatina, în prima linie de tratament pentru NSCLC stadiu local avansat sau metastatic. Tratamentul cu monoterapie poate fi luat în considerare la pacienții vârstnici sau la cei cu un indice de performanță de 2,**”

2. docetaxel cu indicația: „**Docetaxelul este indicat pentru tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici, local avansat sau metastatic, după eșecul chimioterapiei anterioare,**”

3. pemetrexed cu indicația: „**monoterapie în tratamentul de linia a doua pentru pacienții cu NSCLC local avansat sau metastatic, cu histologie care nu este predominant scuamoasă,**”

4. vinorelbina cu indicația: „**cancer pulmonar fără celule mici,**”

2. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Conform raportului NICE de evaluare a tehnologiei Rybrevant cu indicația menționată la punctul 1.9, datat 14 Decembrie 2022, având nr. ta850, opțiunile de tratament existente în Regatul Unit pentru NSCLC în stadiu avansat local sau metastatic cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR, după chimioterapia anterioară cu săruri de platină includ:

- reluarea chimioterapiei cu săruri pe bază de platină,
- docetaxel,
- docetaxel asociat cu nintedanib,
- imunoterapie (ca de ex. atezolizumab, nivolumab sau pembrolizumab).

3. der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA): Conform rezoluției publicate pe site-ul G-BA privind terapia Rybrevant cu indicația menționată la punctul 1.9, datată 7 iulie 2022, comparatori pentru tehnologia cu DCI Amivantamabum sunt:

- docetaxel,
- docetaxel asociat cu nintedanib,
- pemetrexed,

➤ opțiuni indicate pentru categoria de pacienți reprezentată de: **adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR, după eșecul chimioterapiei pe bază de platină pentru care este indicată chimioterapia ulterioară**

și

- cel mai bun tratament suportiv,
- opțiune indicată pentru categoria de pacienți reprezentată de: adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR după eșecul chimioterapiei pe bază de platină pentru care nu este indicată chimioterapia ulterioară.

5. Medicamente rambursate în România pentru cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, după eșecul terapiei pe bază de platină

Conform prevederilor H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare și prevederilor OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare și având în vedere medicamentele comparator pentru Amivantamabum listate în rapoartele de evaluare din Franța, Marea Britanie și Germania, SETS consideră că în România există următoarele **opțiuni terapeutice** pentru stadiul metastatic de cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), după eșecul terapiei pe bază de platină:

1. DOCETAXELUM
2. PEMETREXEDUM
3. VINORELBINUM.

Aceste 3 DCI sunt listate în P3: Programul național de oncologie, parte a SUBLISTEI C, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, fără simbolul aferent tratamentelor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. Prin urmare, aceste medicamente se prescriu conform indicațiilor din RCP corespunzătoare, conform **Art. 241 - (4) din Legea nr. 95/2006 actualizată** „(...) pentru medicamentele care nu au protocol terapeutic, prescrierea se face cu respectarea indicațiilor, dozelor și contraindicațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului în limita competenței medicului prescriptor,„

În acest context, prezentăm care sunt indicațiile din RCP aferente celor 3 DCI, aprobate centralizat sau prin procedură națională.

1. DOCETAXELUM

„Docetaxel Accord este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta,„

2. PEMETREXEDUM

„ALIMTA este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase,„

3. VINORELBINUM

„Vinorelbina este indicată la pacienții adulți pentru tratamentul:

- cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer) avansat, în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapii



- ca tratament adjuvant al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer), în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină,,.

Luând în considerare aspectele menționate, SETS consideră că **tehnologia cu DCI Amivantamabum nu reprezintă singura alternativă terapeutică pentru categoria de pacienți reflectată în indicația listată la punctul 1.9.**

6. Concluzie

Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat, HG nr. 720/2008 actualizat și OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat pentru medicamentul cu DCI Amivantamabum nu pot fi aplicate criteriile de evaluare ale tabelului nr. 7. Prin urmare, nu poate fi acordat punctajul de includere în Listă „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,,.

Referințe bibliografice:

1. RCP Rybrevant, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163786/anx_163786_ro.pdf
2. EPAR Rybrevant
3. AVIZ HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20128_RYBREVANT_PIC_REEV_AvisDef_CT20128%20.pdf
4. AVIZ NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta850/resources/amivantamab-for-treating-eqfr-exon-20-insertion-mutationpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-after-platinumbased-chemotherapy-pdf-82613545501381>
5. Aviz G-BA, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5516/2022-07-07_AM-RL-XII_Amivantamab_D-788_BAnz.pdf
6. ESMO 2023 Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
7. Legea nr. 293/2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului
8. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
9. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
10. OMS nr. 861/2014 actualizat

Raport finalizat în data de: 10.09.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei

Raport întocmit de Suci Livadaros Cristiana, medic sp.