



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RIBOCICLIBUM

INDICAȚIE: Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca terapie hormonală inițială, sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară.

La femeile în premenopauză sau perimenopauză, terapia hormonală trebuie asociată cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)

Data depunerii dosarului

18.06.2021

Numărul dosarului

11408

PUNCTAJ: 85/70/77



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ribociclibum

1.2. DC: Kisqali

1.3 Cod ATC: L01XE42

1.4 Data eliberării APP: 22 august 2017

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut - redepunere

1.7. Forma farmaceutică: comprimat filmat

Forma farmaceutică	comprimat filmat	
Concentrație	200 mg	
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PCTFE/PVC x 42 compr. film.	Cutie cu blist. PCTFE/PVC x 63 compr. film

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PCTFE/PVC x 42 compr. film.	Cutie cu blist. PCTFE/PVC x 63 compr. film
Concentrație	200 mg	
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	6625,92	9938,71
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	157,76	157,76

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca terapie hormonală inițială, sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară.

La femeile în premenopauză sau perimenopauză, terapia hormonală trebuie asociată cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.



Doze

Doza recomandată este de 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) de ribociclib, administrată o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, fără administrare de tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacienta prezintă beneficii clinice în urma terapiei sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Kisqali trebuie administrat în asociere cu letrozol 2,5 mg, cu un alt inhibitor de aromatază sau cu fulvestrant 500 mg. Când Kisqali este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază, inhibitorul de aromatază trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) inhibitorului de aromatază pentru detalii suplimentare.

Când Kisqali este utilizat în asociere cu fulvestrant, fulvestrant se administrează intramuscular în zilele 1, 15 și 29 și ulterior o dată pe lună. Vă rugăm să consultați RCP-ul fulvestrant pentru detalii suplimentare. Tratamentul la femeile în premenopauză și perimenopauză cu asocieri aprobate cu Kisqali trebuie să includă și un agonist LHRH în conformitate cu practica clinică locală.

Kisqali poate fi administrat cu sau fără alimente. Pacientele trebuie încurajate să administreze doza la aproximativ aceeași oră din zi, de preferință, dimineața. Dacă pacienta vomită după administrarea dozei sau omite o doză, nu trebuie administrată o doză suplimentară în aceea zi. Doza următoare prescrisă trebuie administrată la ora obișnuită.

Mod de administrare

Kisqali trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a le înghiți. Comprimatele nu trebuie ingerate dacă sunt rupte, sfărâmate sau nu sunt intacte.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă o doză inițială de 200 mg. Kisqali nu a fost studiat la pacienți cu cancer mamar cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh). Pacientele cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) și severă (clasa C Child-Pugh) pot prezenta o expunere crescută (de mai puțin de 2 ori) la ribociclib. Se recomandă administrarea dozei inițiale de Kisqali 400 mg, o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kisqali la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacientele cu vârsta peste 65 ani.

Studiile de eficacitate și siguranță clinică ce au stat la baza autorizării DCI RIBOCICLIBUM (DC KISQALI)

Studiul CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3, în tratarea femeilor cu cancer mamar în stadiu avansat, aflate în post-menopauză, cu receptori hormonali pozitivi și cu HER2 negativ, care nu au utilizat tratament anterior pentru boala în stadiu avansat, în asociere cu letrozol comparativ cu letrozol în monoterapie.

Un total de 668 paciente a fost randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra fie Kisqali 600 mg și letrozol (n=334), fie placebo și letrozol (n=334), cu stratificare în funcție de prezența metastazelor hepatice și/sau pulmonare (Da [n=292 (44%)] față de Nu [n=376 (56%)]). Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele de tratament. Kisqali a fost administrat oral, la o doză de 600 mg zilnic, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, în asociere cu letrozol 2,5 mg o dată pe zi, timp de 28 zile. Pacientelor nu li s-a permis să treacă de la placebo la Kisqali pe durata studiului sau după progresia bolii.

Pacientele înrolate în acest studiu au avut o vârstă mediană de 62 ani (de la 23 la 91 ani). 44,2% paciente au avut vârsta peste 65 ani, incluzând 69 paciente cu vârsta peste 75 ani. În funcție de rasă, pacientele incluse au fost cauziene (82,2%), asiatice (7,6%) și aparținând rasei negre (2,5%). Toate pacientele au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1. În brațul de tratament în care s-a administrat Kisqali, la 43,7% dintre paciente se administrase chimioterapie în schemă neoadjuvantă sau adjuvantă și la 52,4% dintre paciente se administrase terapie antihormonală în schemă neoadjuvantă sau adjuvantă înainte de înrolarea în studiu. La 34,1% dintre paciente nu se administrase anterior o terapie. 20,7% dintre paciente prezentau numai boală la nivel osos și 59,0% dintre paciente prezentau boală la nivel visceral. În cazul pacientelor care au urmat în prealabil tratament (neo)adjuvant cu anastrozol sau letrozol, pentru includere, a fost necesară finalizarea acestui tratament cu minimum 12 luni înainte de randomizarea pentru studiu.

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost atins la analiza intermediară planificată, efectuată după observarea a 80% dintre evenimentele țintite de supraviețuire fără progresia bolii (SFP), utilizând Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1), pe baza evaluării investigatorului la populația totală (toate pacientele randomizate), și confirmate de o evaluare radiologică centrală, independentă, în regim orb.

Rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire statistic semnificativă a SFP la pacientele cărora li s-au administrat Kisqali plus letrozol, comparativ cu pacientele cărora li s-au administrat placebo plus letrozol în setul complet de analiză (risc relativ de 0,556, ÎI 95%: 0,429, 0,720, valoare p la testul log-rank unilateral stratificat 0,00000329), cu efect semnificativ din punct de vedere clinic al tratamentului.

Status-ul global al stării de sănătate/datele privind calitatea vieții (QoL) nu au evidențiat o diferență relevantă între brațul în care s-a administrat Kisqali plus letrozol și brațul în care s-a administrat placebo plus letrozol.

O actualizare a datelor privind eficacitatea (data centralizării 02 ianuarie 2017) este furnizată în Tabelele 1 și 2. SFP mediană a fost de 25,3 luni (ÎI 95%: 23,0, 30,3) pentru pacientele tratate cu ribociclib plus letrozol și de 16,0 luni (ÎI 95%: 13,4, 18,2) pentru pacientele cărora li s-a administrat placebo plus letrozol. S-a estimat că la 54,7% dintre pacientele cărora li s-a administrat ribociclib plus letrozol nu a avut loc progresia bolii la 24 luni, comparativ cu 35,9% dintre pacientele din brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus letrozol.

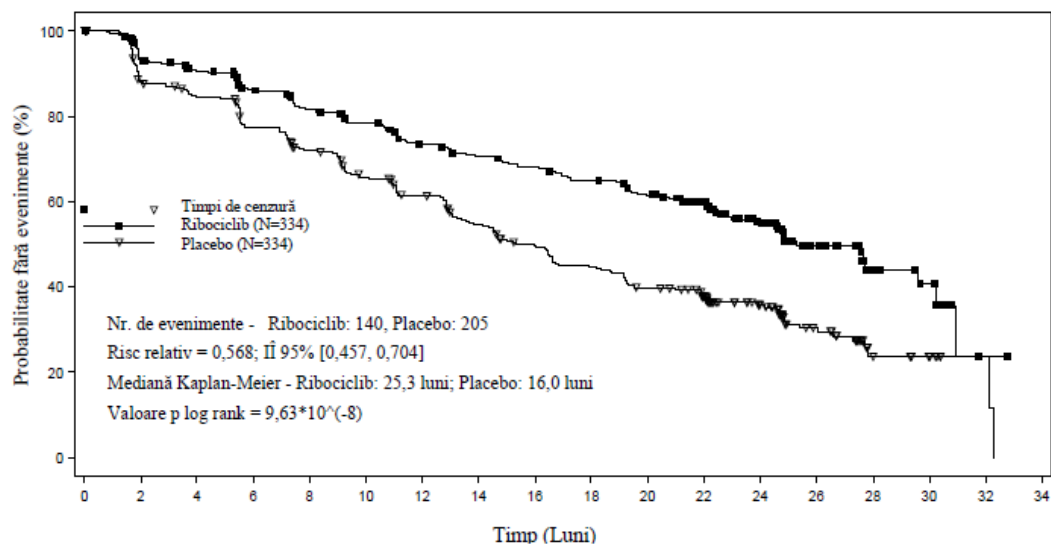
Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic privind supraviețuirea globală (SG) între brațul de tratament în care s-a administrat Kisqali plus letrozol și brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus letrozol (RR 0,746 [ÎI 95%: 0,517, 1,078]). Datele privind SG rămân în curs de evaluare.

Tabelul nr.1. Studiul clinic MONALEESA-2 - Rezultate privind eficacitatea (SFP) pe baza evaluării radiologice efectuată de investigator (data centralizării datelor 02 ianuarie 2017)

	Analiză actualizată (data centralizării datelor 02 ianuarie 2017)	
	Kisqali plus letrozol N=334	Placebo plus letrozol N=334
Supraviețuirea fără progresie a bolii		
SFP mediană [luni] (ÎI 95%)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,568 (0,457-0,704)	
valoare p ^a	9,63×10 ⁻⁸	
ÎI=interval de încredere; N=număr de pacienți; ^a valoarea p este obținută din testul log-rank stratificat unilateral.		

A fost efectuată o serie de analize privind SFP la grupurile prespecificate, pe baza factorilor de prognostic și caracteristicile inițiale, pentru a evalua consistența internă a efectului tratamentului. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului de tratament în care s-a administrat Kisqali plus letrozol, la toate subgrupurile de pacienți în funcție de vârstă, rasă, chimioterapie anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă sau terapii hormonale, afectare hepatică și/sau pulmonară și boală cu metastazare exclusiv la nivel osos. Acest lucru a fost evident la pacientele cu metastaze hepatice și/sau pulmonare (RR de 0,561 [ÎI 95%: 0,424, 0,743], supraviețuirea mediană fără progresia bolii [mSFP] fiind de 24,8 luni pentru grupul de tratament cu Kisqali plus letrozol, comparativ cu 13,4 luni pentru grupul de tratament cu letrozol administrat în monoterapie sau pentru grupul de pacienți fără metastaze hepatice și/sau pulmonare (RR de 0,597 [ÎI 95%: 0,426, 0,837], mSFP 27,6 luni comparativ cu 18,2 luni). Rezultatele actualizate pentru răspunsul global și ratele de beneficii clinice sunt prezentate în Tabelul nr.2.

Figura 1 MONALEESA-2 - Grafic Kaplan-Meier privind SFP pe baza evaluării investigatorului la data centralizării 02 ianuarie 2017



Număr de pacienți care prezintă încă risc																		
Timp	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociclib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Tabelul nr.2. Studiul clinic MONALEESA-2 - Rezultate privind eficacitatea (RRG, RBC) pe baza evaluării investigatorului (data centralizării 02 ianuarie 2017)

Analiză	Kisqali + letrozol (%, ÎI 95%)	Placebo + letrozol (%, ÎI 95%)	valoare p ^c
Set complet de analiză	N=334	N=334	
Rata răspunsului general^a	42,5 (37,2, 47,8)	28,7 (23,9, 33,6)	9,18 × 10 ⁻⁵
Rata beneficiului clinic^b	79,9 (75,6, 84,2)	73,1 (68,3, 77,8)	0,018
Pacienți cu boală măsurabilă	n=257	n=245	
Rata răspunsului general^a	54,5 (48,4, 60,6)	38,8 (32,7, 44,9)	2,54 × 10 ⁻⁴
Rata beneficiului clinic^b	80,2 (75,3, 85,0)	71,8 (66,2, 77,5)	0,018

^a RRG: Rată răspunsului general = procentul de pacienți cu răspuns complet + răspuns parțial

^b RBC: Rata beneficiului clinic = procentul de pacienți cu răspuns complet + răspuns parțial (+ boală stabilă sau răspuns non-complet/Boală non-progresivă ≥24 luni)

^c valorile p sunt obținute prin testul chi pătrat unilateral Cochran-Mantel-Haenszel

Studiul CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3, în tratamentul femeilor aflate la premenopauză și perimenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu receptori hormoni pozitivi și fără HER2, în asociere cu in IANS sau tamoxifen plus goserelin versus placebo în asociere cu un IANS sau tamoxifen plus goserelin. Pacientele din studiul MONALEESA-7 nu administraseră tratament hormonal anterior în contextul cancerului mamar în stadiu avansat.

Un total de 672 paciente au fost randomizate într-un raport de 1:1 pentru a administra fie Kisqali 600 mg plus IANS/tamoxifen plus goserelin (n=335), fie placebo plus IANS/tamoxifen plus goserelin (n=337), stratificate în funcție de prezența metastazelor hepatice și/sau pulmonare (Da [n=344 (51,2%)] versus Nu [n=328 (48,8%)]), chimioterapie anterioară pentru boală avansată (Da [n=120 (17,9%)] versus No [n=552 (82,1%)] și medicamentul partener din combinația hormonală (IANS și goserelin [n=493 (73,4%)] versus tamoxifen și goserelin [n=179 (26,6%)]). Informațiile demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele de studiu. Kisqali a fost administrat oral, la o doză de 600 mg zilnic, timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile, în asociere cu IANS (letrozol 2,5 mg sau anastrozol 1 mg) sau tamoxifen (20 mg) administrat oral, o dată pe zi, timp de 28 zile, și goserelin (3,6 mg) administrat subcutanat, la interval de 28 zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacientelor nu li s-a permis să treacă de la placebo la Kisqali pe durata studiului sau după progresia bolii. De asemenea, nu s-a permis schimbarea medicamentelor partenere din combinația hormonală.

Pacientele înrolate în acest studiu au avut o vârstă mediană de 44 ani (interval 25 - 58) și 27,7% dintre paciente au avut o vârstă de sub 40 ani. Cele mai multe dintre pacientele incluse au fost de rasă caucaziană (57,7%), asiatică (29,5%) sau neagră (2,8%) și aproape toate pacientele (99,0%) au avut un status de performanță ECOG inițial de 0 sau 1. Anterior intrării în studiu, dintre aceste 672 paciente, 14% administraseră anterior chimioterapie pentru boala metastatică, 32,6% dintre paciente administraseră anterior chimioterapie în context adjuvant și 18,0% în context neoadjuvant; 39,6% administraseră terapie hormonală în context adjuvant și 0,7% în context neoadjuvant. În studiul E2301, 40,2% dintre paciente au avut boală metastatică *de novo*, 23,7% au avut numai boală osoasă și 56,7% au avut boală viscerală.

Studiul a atins obiectivul final principal la analiza primară efectuată după 318 evenimente cu supraviețuire fără progresia bolii (SFP) în funcție de evaluarea investigatorului, utilizând criteriile RECIST v1.1 în setul complet de analiză (toate pacientele randomizate). Rezultatele principale privind eficacitatea au fost susținute de rezultate SFP pe baza evaluării radiologice centrale independente oarbe. Timpul median de urmărire la momentul analizei primare SFP a fost de 19,2 luni.

În populația generală de studiu, rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacientele care au administrat Kisqali plus IANS/tamoxifen plus goserelin

comparativ cu pacientele care au administrat placebo plus IANS/tamoxifen plus goserelin (risc relativ de 0,553, ÎI 95%: 0,441, 0,694, valoare p unilaterală test log-rank stratificat $9,83 \times 10^{-8}$), cu un efect semnificativ clinic al tratamentului. SFP mediană a fost de 23,8 luni (ÎI 95%: 19,2, NE) pentru pacientele tratate cu Kisqali plus IANS/tamoxifen plus goserelin și 13,0 luni (ÎI 95%: 11,0, 16,4) pentru paciente care au administrat placebo plus IANS/tamoxifen plus goserelin

Distribuția SFP este sintetizată în curba Kaplan-Meier pentru SFP în Figura 2.

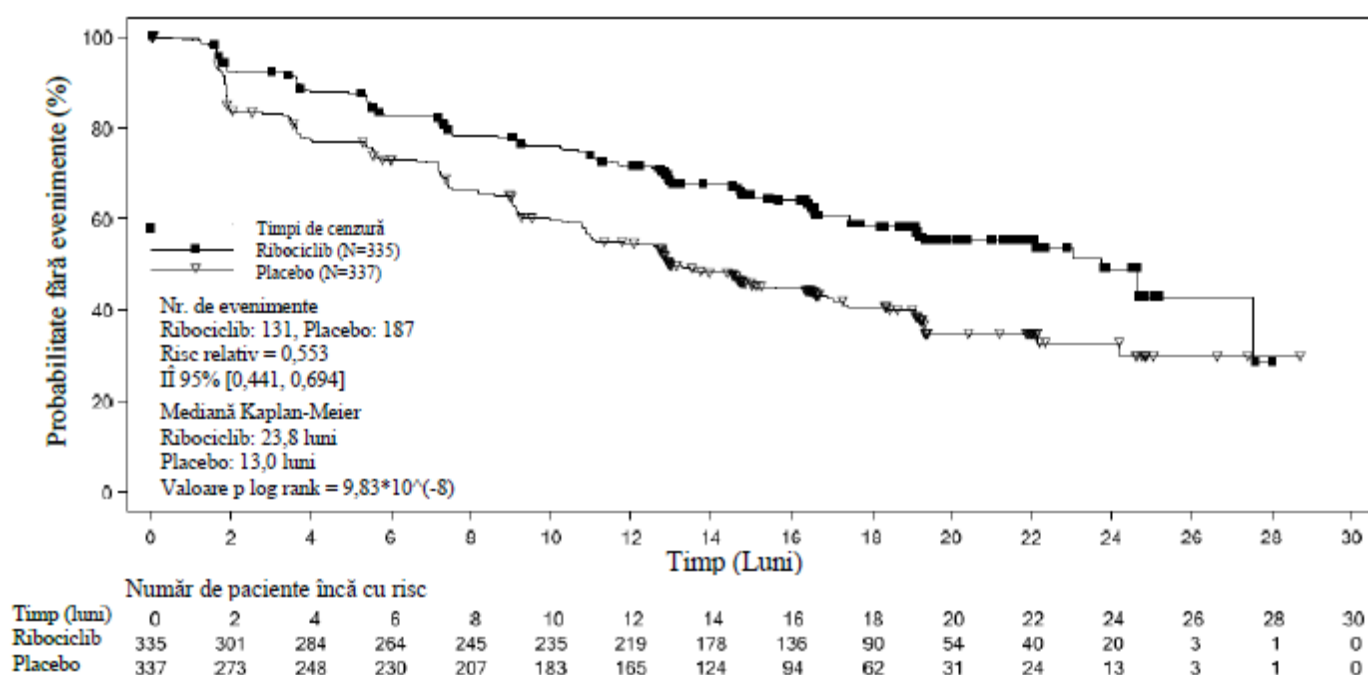


Figura 2. MONALEESA-7 – Grafic Kaplan-Meier al SFP la populația generală pe baza evaluării investigatorului

Rezultatele pentru SFP pe baza evaluării radiologice centrale independente oarbe a unui subset selectat aleatoriu de aproximativ 40% dintre pacientele randomizate au susținut rezultatele principale privind eficacitatea pe baza evaluării investigatorului (risc relativ de 0,427; ÎI 95%: 0,288, 0,633).

La momentul analizei principale SFP, datele privind supraviețuirea generală nu au fost mature, fiind înregistrate 89 (13%) decese (RR 0,916 [ÎI 95%: 0,601, 1,396]).

Rata generală de răspuns (RGR) conform evaluării investigatorului, pe baza RECIST v1.1, a fost mai mare în brațul Kisqali (40,9%; ÎI 95%: 35,6, 46,2) comparativ cu brațul placebo (29,7%; ÎI 95%: 24,8, 34,6, $p=0,00098$). Rata beneficiului clinic observat (RBC) a fost mai mare în brațul Kisqali (79,1%; ÎI 95%: 74,8, 83,5) comparativ cu brațul placebo (69,7%; ÎI 95%: 64,8, 74,6, $p=0,002$).

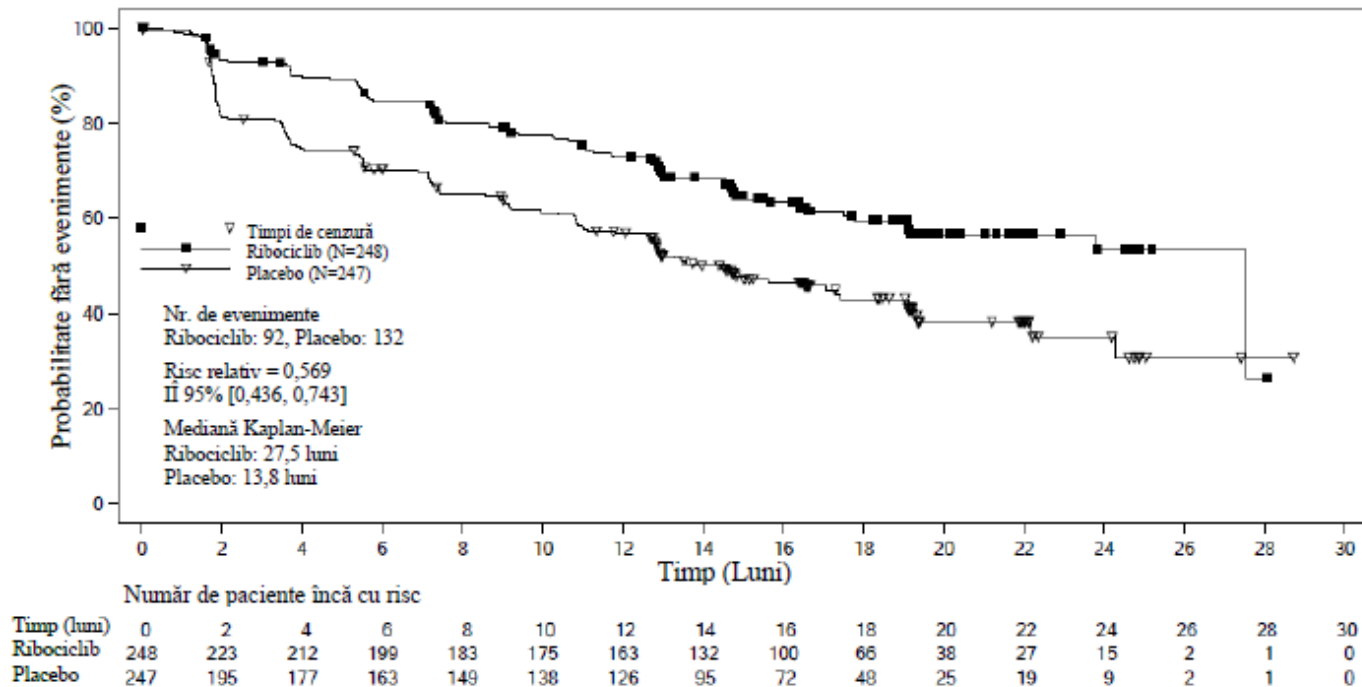
În analiza prespecificată pe subgrup a 495 paciente care administraseră Kisqali sau placebo în asociere cu IANS plus goserelin, SFP mediană a fost de 27,5 luni (ÎI 95%: 19,1, NE) în subgrupul Kisqali plus IANS și 13,8 luni (ÎI 95%:

12,6, 17,4) în subgrupul placebo plus IANS [RR: 0,569; ÎI 95%: 0,436, 0,743]. Rezultatele privind eficacitatea sunt sintetizate în Tabelul nr.3 și curbele Kaplan-Meier pentru SFP sunt furnizate în Figura 3.

Tabelul nr.3. MONALEESA-7 – Rezultate privind eficacitatea (SFP) la pacientele care au administrat IANS

	Kisqali plus IANS plus goserelin N=248	Placebo plus IANS plus goserelin N=247
Supraviețuirea fără progresia bolii ^a		
SFP mediană [luni] (ÎI 95%)	27,5 (19,1, NE)	13,8 (12,6 – 17,4)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,569 (0,436, 0,743)	
ÎI=interval de încredere; N=număr de paciente; NE = neestimabil.		
^a – SFP pe baza evaluării radiologice efectuate de investigator		

Figura 3 MONALEESA-7 – Grafic Kaplan-Meier al SFP pe baza evaluării investigatorului la pacientele care au administrat IANS



Rezultatele privind eficacitatea pentru rata generală de răspuns (RGR) și rata beneficiului clinic (RBC) conform evaluării investigatorului pe baza RECIST v1.1 sunt furnizate în Tabelul nr.4.

Tabelul nr.4. MONALEESA-7 – Rezultate privind eficacitatea (RGR, RBC) pe baza evaluării investigatorului la paciențele care au administrat IANS

Analiză	Kisqali plus IANS plus goserelin (%, ÎI 95%)	Placebo plus IANS plus goserelin (%, ÎI 95%)
Set complet de analiză	N=248	N=247
Rata generală de răspuns (RGR)^a	39,1 (33,0, 45,2)	29,1 (23,5, 34,8)
Rata beneficiului clinic (RBC)^b	80,2 (75,3, 85,2)	67,2 (61,4, 73,1)
Paciențe cu boală măsurabilă	n=192	n=199
Rata genetală de răspuns^a	50,5 (43,4, 57,6)	36,2 (29,5, 42,9)
Rata beneficiului clinic^b	81,8 (76,3, 87,2)	63,8 (57,1, 70,5)
^a RGR: procentul de paciențe cu răspuns complet + răspuns parțial		
^b RBC: procentul de paciențe cu răspuns complet + răspuns parțial + (boală stabilă sau răspuns non-complet/boală non-progresivă ≥24 săptămâni)		

Rezultatele din subgrupul Kisqali plus IANS au fost constante în subgrupurile pe criterii de vârstă, rasă, chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă sau terapii hormonale anterioare, implicare hepatică și/sau pulmonară și boală metastatică exclusiv osoasă.

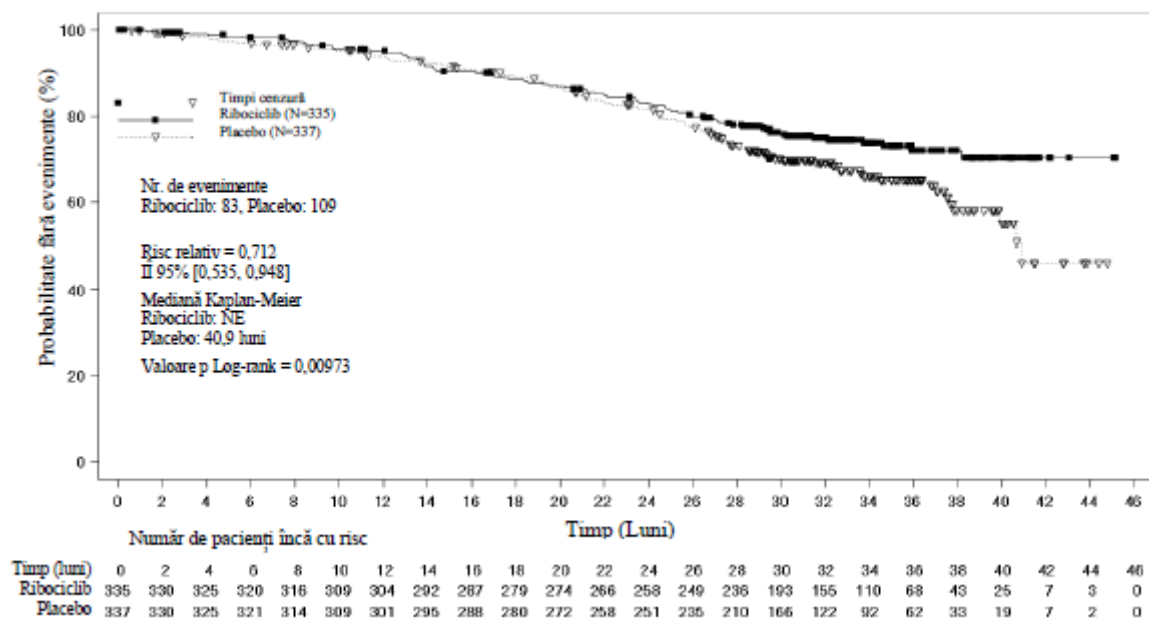
O actualizare mai recentă a datelor privind supraviețuirea generală (data centralizării 30 noiembrie 2018) este furnizată în Tabelul nr.5 și Figurile 4 și 5.

În a doua analiză SG, studiul a atins criteriul final secundar cheie, demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG.

Tabelul nr.5. MONALEESA-7 – Rezultate privind eficacitatea (SG)

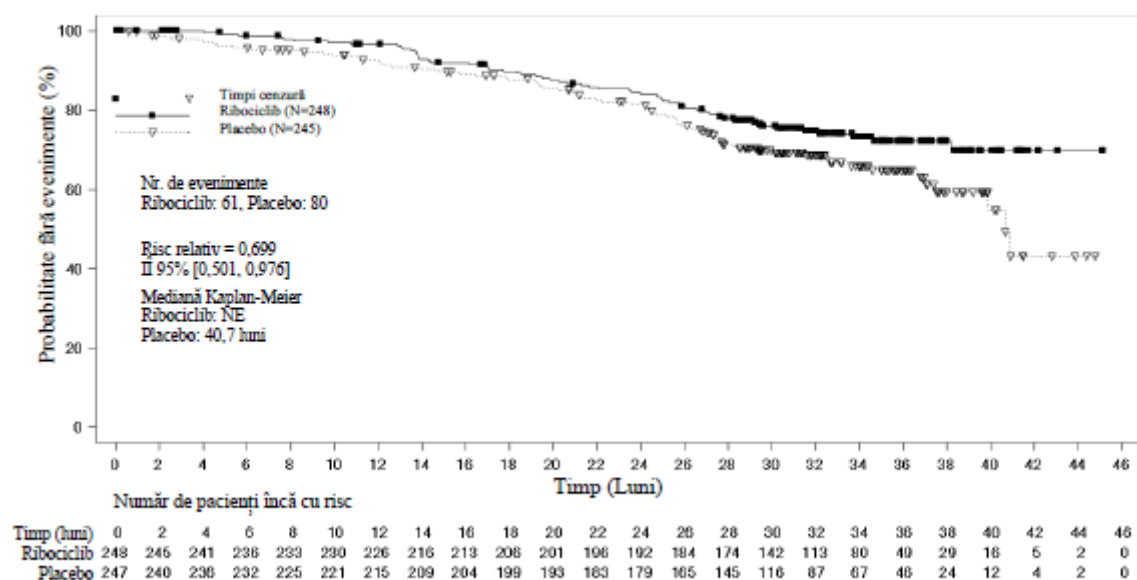
	Analiză actualizată (data centralizării 30 noiembrie 2018)	
Supraviețuire generală, populația generală a studiului	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Număr de evenimente – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
SG mediană [luni] (ÎI 95%)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8, NE)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,712 (0,535, 0,948)	
valoare p ^a	0,00973	
Supraviețuire generală, subgrup IANS	Ribociclib 600 mg n=248	Placebo n=247
Număr de evenimente – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
SG mediană [luni] (ÎI 95%)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4, NE)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,699 (0,501, 0,976)	
ÎI=interval de încredere, NE=neestimabil, N=număr de pacienți;		
^a valoarea p este obținută din testul log-rank unilateral, stratificat după metastaze pulmonare și/sau hepatice, administrare de chimioterapie anterioară pentru boală în stadiu avansat, și terapie endocrină concomitentă conform IRT (tehnologie cu răspuns interactiv)		

Figura 4 MONALEESA-7: Grafic Kaplan Meier al analizei SG finale (data centralizării 30 noiembrie 2018)



Testul Log-rank și modelul Cox sunt stratificate după metastazele pulmonare și/sau hepatice, chimioterapie anterioară pentru boală avansată și terapie endocrină concomitentă conform IRT

Figura 5 MONALEESA-7: Grafic Kaplan Meier al analizei SG finale la pacienții care au administrat IANS (data centralizării 30 noiembrie 2018)



Riscul relativ se bazează pe modelul nestratificat Cox.

Suplimentar, probabilitatea progresiei la administrarea liniei următoare de tratament sau probabilitatea de deces (SFP2) la pacienții care au utilizat anterior ribociclib în studiu a fost mai mică, în comparație cu pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo, cu un RR de 0,692 (ÎI 95%: 0,548, 0,875) la populația generală a studiului. SFP2 mediană a fost de 32,3 luni (ÎI 95%: 27,6, 38,3) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo și nu a fost atinsă (ÎI 95%: 39,4, NE) pentru brațul de tratament în care s-a administrat ribociclib. Rezultate similare au fost observate pentru grupul în care s-au administrat IANS, cu un RR de 0,660 (ÎI 95%: 0,503, 0,868) și o SFP2 mediană de 32,3 luni (ÎI 95%: 26,9, 38,3) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo, comparativ cu neatins (ÎI 95%: 39,4, NE) în brațul de tratament în care s-a administrat ribociclib.

Studiul CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic randomizat 2:1, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3, la 726 femei aflate în postmenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu RH pozitivi și fără HER2, care nu administraseră deloc sau administraseră numai o linie de tratament hormonal anterior, în asociere cu fulvestrant versus fulvestrant în monoterapie.

Pacientele înrolate în acest studiu au avut o vârstă mediană de 63 ani (interval 31 - 89). 46,7% dintre paciente au avut vârsta de 65 ani și peste, inclusiv 13,8% dintre paciente cu vârsta de 75 ani și peste. Pacientele incluse au fost de rasă caucaziană (85,3%), asiatică (8,7%) sau neagră (0,7%) și aproape toate pacientele (99,7%) au avut un status de performanță ECOG inițial de 0 sau 1. În acest studiu au fost incluse paciente din prima și a doua linie de tratament (dintre care 19,1% au avut boală metastatică *de novo*). Anterior intrării în studiu, 42,7% dintre paciente administraseră chimioterapie în context adjuvant și 13,1% în context neoadjuvant, în timp ce 58,5% administraseră terapie hormonală în context adjuvant și 1,4% în context neoadjuvant și 21% administraseră terapie endocrină anterioară în contextul cancerului mamar în stadiu avansat. În studiul F2301, 21,2% au prezentat numai boală osoasă și 60,5% au prezentat boală viscerală.

Analiză primară

Studiul a atins obiectivul final principal la analiza primară efectuată după 361 evenimente cu supraviețuire fără progresia bolii (SFP) în funcție de evaluarea investigatorului, utilizând criteriile RECIST v1.1 în setul complet de analiză (toate pacientele randomizate, data centralizării 3 noiembrie 2017). Timpul median de urmărire la momentul analizei primare SFP a fost de 20,4 luni.

Rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacientele care au administrat Kisqali plus fulvestrant comparativ cu pacientele care au administrat placebo plus fulvestrant în setul complet de analiză (Risc relativ de 0,593, ÎI 95%: 0,480, 0,732, valoare p unilaterală test log-rank

stratificat $4,1 \times 10^{-7}$), cu o reducere estimată de 41% a riscului relativ de progresie sau deces în favoarea brațului Kisqali plus fulvestrant.

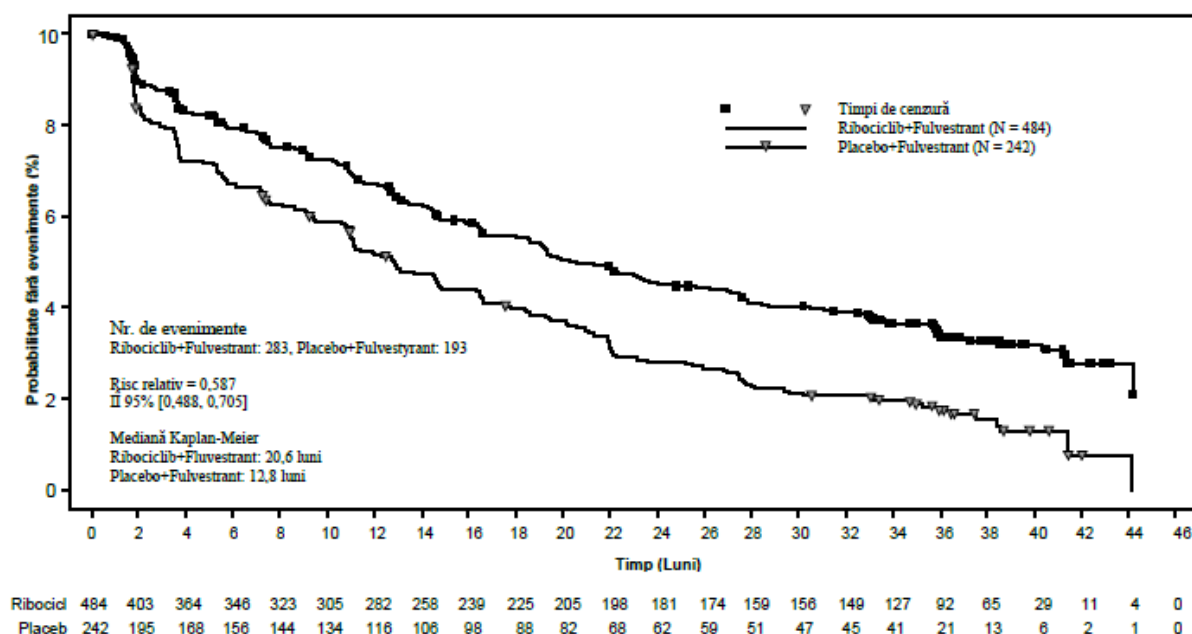
Rezultatele primare privind eficacitatea au fost susținute de un audit central aleatoriu la 40% din subșetul care a efectuat examene de imagistică, printr-o evaluare radiologică centrală independentă în regim orb (risc relativ de 0,492; ÎI 95%: 0,345, 0,703).

A fost efectuată o descriere actualizată a SFP la momentul celei de-a doua analize intermediare SG. Rezultatele actualizate privind SFP la populația generală și la subgrupele în care s-a administrat terapie endocrină anterioară sunt sintetizate în Tabelul nr.6. Curba Kaplan-Meier este prezentată în Figura 6.

Tabelul nr.6. MONALEESA-3 (F2301) - Rezultate actualizate privind SFP pe baza evaluării radiologice efectuată de investigator (data centralizării 3 iunie 2019)

	Kisqali plus fulvestrant N=484	Placebo plus fulvestrant N=242
Supraviețuirea fără progresia bolii în populația generală a studiului		
Număr de evenimente- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
SFP mediană [luni] (ÎI 95%)	20,6 (18,6, 24,0)	12,8 (10,9, 16,3)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,587 (0,488 la 0,705)	
Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de primă linie ^a	Kisqali plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=128
Număr de evenimente- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SFP mediană [luni] (ÎI 95%)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,546 (0,415, 0,718)	
Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de a doua linie sau cu recidivă timpurie ^b	Kisqali plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=109
Număr de evenimente- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
SFP mediană [luni] (ÎI 95%)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,571 (0,443, 0,737)	
ÎI=interval de încredere		
^a pacienți cu cancer mamar <i>de novo</i> în stadiu avansat, care nu au administrat anterior terapie endocrină, și pacienți care au recidivat după 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante.		
^b pacienți a căror boală a recidivat în timpul terapiei adjuvante sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante și pacienți care au prezentat progresia bolii după o linie de terapie endocrină pentru boala în stadiu avansat.		

Figura 6 MONALEESA-3 (F2301) – Grafic Kaplan-Meier al SFP pe baza evaluării investigatorului (FAS) (data centralizării 3 iunie 2019)



Rezultatele privind eficacitatea pentru rata generală de răspuns (RGR) și rata beneficiului clinic (RBC) conform evaluării investigatorului pe baza RECIST v1.1 sunt funizate în Tabelul nr.7.

Tabelul nr.7. MONALEESA-3 - Rezultate privind eficacitatea (RGR, RBC) pe baza evaluării investigatorului (data centralizării 3 noiembrie 2017)

Analiză	Kisqali plus fulvestrant (%, Î 95%)	Placebo plus fulvestrant (%, Î 95%)
Set complet de analiză	N=484	N=242
Rata generală de răspuns (RGR) ^a	32,4 (28,3, 36,6)	21,5 (16,3, 26,7)
Rata beneficiului clinic (RBC) ^b	70,2 (66,2, 74,3)	62,8 (56,7, 68,9)
Paciente cu boală măsurabilă	n=379	n=181
Rata genetală de răspuns ^a	40,9 (35,9, 45,8)	28,7 (22,1, 35,3)
Rata beneficiului clinic ^b	69,4 (64,8, 74,0),	59,7 (52,5, 66,8)
^a RGR: procentul de paciente cu răspuns complet + răspuns parțial		
^b RBC: procentul de paciente cu răspuns complet + răspuns parțial + (boală stabilă sau răspuns non-complet/boală non-progresivă ≥24 săptămâni)		

Riscurile relative pe baza analizei grupurilor prespecificate de paciente tratate cu Kisqali plus fulvestrant au evidențiat un beneficiu constant în diversele subgrupuri, inclusiv vârstă, tratament anterior (timpuriu sau avansat), chimioterapie anterioară adjuvantă/neoadjuvantă sau terapii hormonale, implicare hepatică și/sau pulmonară și boală metastatică exclusiv osoasă.

Analiza SG

În a doua analiză privind SG, studiul și-a atins criteriul de evaluare secundar, demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG.

Rezultatele acestei analize finale a SG în populația generală a studiului și analiza subgrupurilor sunt furnizate în Tabelul nr. 8 și Figura 7.

Tabelul nr.8. Rezultate privind eficacitatea (SG) MONALEESA-3 (F2301) (data centralizării 3 iunie 2019)

	Kisqali plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Populația generală a studiului	N=484	N=242
Număr de evenimente - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
SG mediană [luni] (II 95%)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
RR (II 95%) ^a	0,724 (0,568, 0,924)	
valoare p ^b	0,00455	
Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de primă linie	n=237	n=128
Număr de evenimente - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
RR (II 95%) ^c	0,700 (0,479, 1,021)	
Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de a doua linie	n=237	n=109
Număr de evenimente - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
RR (II 95%) ^c	0,730 (0,530, 1,004)	

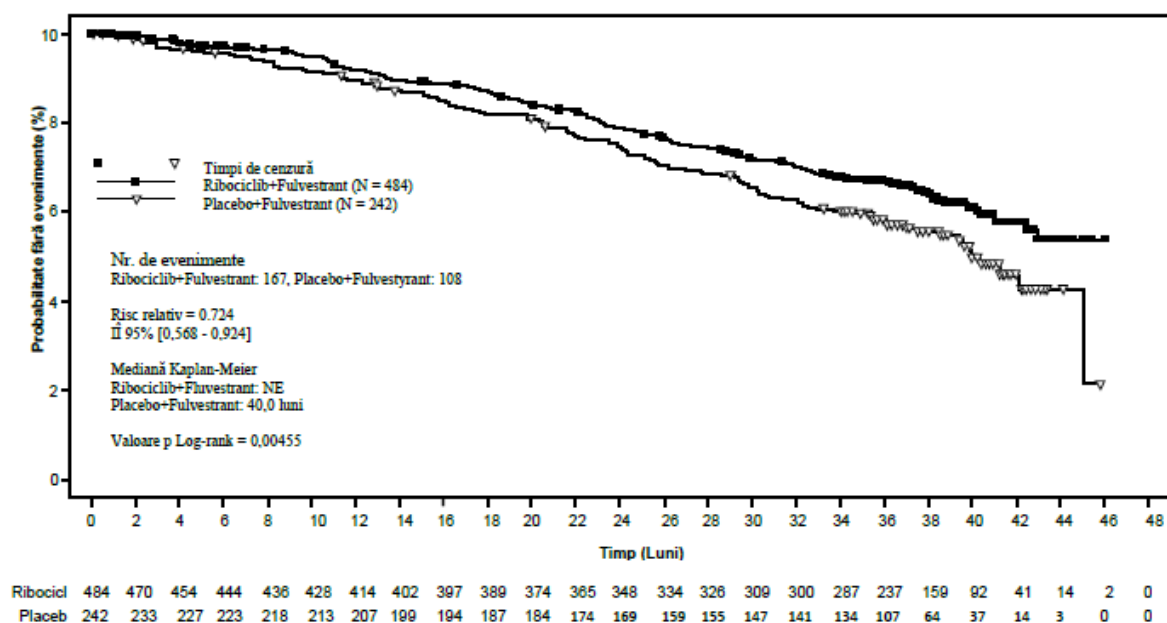
NE = Nu se poate estima

^a Riscul relativ este obținut din modelul stratificat Cox PH în funcție de metastazele pulmonare și/sau hepatice, terapie endocrină anterioară.

^b Valoarea p unilaterală este obținută din testul log-rank stratificat în funcție de metastazele pulmonare și/sau hepatice, terapia endocrină anterioară conform IRT. Valoarea p este unilaterală și este comparată cu un prag de 0,01129, stabilit prin funcția alpha-spending Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) pentru un nivel general de semnificație de 0,025.

^c Riscul relativ este obținut din modelul nestratificat Cox PH.

Figura 7 MONALEESA-3 (F2301) – Grafic Kaplan-Meier al SG (set complet de analiză [FAS]) (data centralizării 3 iunie 2019)



Testul Log-rank și modelul Cox sunt stratificate în funcție de metastazele pulmonare și/sau hepatice, chimioterapie anterioară și medicamentul endocrin din asocieri conform IRT.

Timpu până la progresia bolii cu tratamentul de următoarea linie sau deces (SFP2) la pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat Kisqali a fost mai mare comparativ cu pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo (RR: 0,670 [Î 95%: 0,542, 0,830]) în populația generală de studiu. SFP2 mediană a fost 39,8 luni (Î 95%: 32,5, NE) pentru brațul de tratament în care s-a administrat Kisqali și 29,4 luni (Î 95%: 24,1, 33,1) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo.

Paciențe vârstnice

Dintre toate pacientele care au administrat Kisqali în studiile MONALEESA-2 și MONALEESA-3, procentaje reprezentative de paciente au avut ≥ 65 ani și ≥ 75 ani. Nu au fost observate diferențe generale privind siguranța sau eficacitatea Kisqali între aceste paciente și pacientele mai tinere.

Pacienți cu insuficiență renală

În cele trei studii pivot (MONALEESA-2, MONALEESA-3 și MONALEESA-7), au fost tratați cu ribociclib 510 (53,8%) pacienți cu funcție renală normală, 341 (36%) pacienți cu insuficiență renală ușoară și 97 (10,2%) pacienți cu insuficiență renală moderată. Nu a fost înrolat niciun pacient cu insuficiență renală severă. Rezultatele privind SFP la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată care au administrat ribociclib, la o doză inițială de 600 mg, au fost

consistente cu cele obținute la pacienții cu funcție renală normală. Profilul de siguranță a fost, în general, constant în toate cohortele privind funcția renală.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kisqali la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar.

Conform criteriilor de includere și excludere ale celor 3 studii clinice se desprind 3 segmentele populaționale ale indicației terapeutice autorizată centralizat, respectiv:

Segmentul populațional 1 (S1): Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie hormonală inițială este indicat pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2- (MONALEESA 2);

Segmentele populaționale 2 (S2): Kisqali în asociere cu un inhibitor nesteroidian de aromatază (IANS) sau modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni și un agonist LH-RH este indicat la femeile aflate în premenopauză sau perimenopauză, cu cancer de sân local avansat sau metastatic, HR+/HER2- (MONALEESA 7);

Segmentele populaționale 3 (S3): Kisqali în asociere cu fulvestrant este indicat la femeile aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HR+/HER2-, care nu au administrat deloc sau au administrat numai o linie de tratament hormonal anterior (MONALEESA 3).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS – Franța

Avizul Comitetului de Transparență din 2 decembrie 2020 reprezintă reevaluarea avizului emis la data de 10 iulie 2019 pentru un anumit segment populațional cuprins în indicația RCP și anume:

(S3) „Kisqali este indicat în asociere cu fulvestrant la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân local avansat sau metastatic, HR+/HER2 -, în absența leziunii viscerale simptomatice care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, ca tratament inițial bazat pe hormonoterapie sau după tratament anterior cu hormonoterapie”.

Beneficiul terapeutic considerat este unul **important**.

Având în vedere:

- demonstrarea superiorității terapiei KISQALI (ribociclib) + fulvestrant față de fulvestrant în monoterapie (studiul clinic MONALEESA-3) în ceea ce privește supraviețuirea globală SG (reducerea relativă a riscului de deces de 28%; HR = 0,724; 95% CI [0,568; 0,924]) după o urmărire mediană de 39,4 luni, cu un câștig absolut necuantificabil (supraviețuirea globală mediană de 40 de luni în grupul tratat numai cu fulvestrant și neatinsă în grupul cu ribociclib

+ fulvestrant), într-un studiu dublu-orb randomizat care a inclus o populație eterogenă de paciente în postmenopauză (aproximativ 30% dintre paciente nu au primit terapie hormonală, 50% în prima linie și 20% în a doua linie) și în ciuda:

- unei creșteri a toxicității, în special, a frecvenței evenimentelor adverse de grad ≥ 3 de 81,8% față de 34,4% numai cu terapia hormonală, precum și toxicitate hepatobiliară și hematologică și cardiotoxicitate mai marcată,
- absența unor date robuste în legătură cu calitatea vieții,

Comitetul consideră că terapia KISQALI + fulvestrant oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu fulvestrant în monoterapie în tratamentul de linie 1 sau a 2-a a terapiei hormonale pentru cancerul de sân HR+/HER2- avansat, în absența implicării viscerale simptomatice, la femeile aflate în postmenopauză.

Kisqali în strategia terapeutică

Inhibitorii CDK4/6 în combinație cu terapia hormonală au atât o indicație de linie 1, cât și de linia a 2-a în stadiul avansat al bolii. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date pentru a stabili secvența optimă de tratament. Beneficiul clinic al reluării terapiei cu un inhibitor CDK 4/6 în cazul pacientelor care au beneficiat deja de această terapie într-o linie anterioară nu a fost demonstrat.

Avizul Comitetului de Transparență din 22 iulie 2020 reprezintă reevaluarea avizului emis la data de 4 septembrie 2019 pentru un anumit segment populațional cuprins în indicația RCP și anume:

(S2) „Kisqali în combinație cu un inhibitor nesteroidian de aromatază și un agonist LH-RH, cum ar fi tratamentul inițial pe bază de hormono-terapie este indicat la femeile în premenopauză cu cancer de sân local avansat sau metastatic, HR+/HER2-, fără implicare viscerală simptomatică care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt”.

Beneficiul terapeutic considerat este unul **important**.

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității terapiei KISQALI (ribociclib) + terapie hormonală comparativ cu terapia hormonală + un agonist LH-RH în ceea ce privește supraviețuirea globală (reducerea riscului de deces de 29 %, HR = 0,712 [IC 95%: 0,535 – 0,948]) (studiul clinic MONALEESA-7) după o urmărire mediană de 34,6 luni, în prima linie metastatică într-un studiu randomizat dublu-orb care a inclus o populație eterogenă de paciente în premenopauză (aproximativ 40% paciente aveau un cancer diagnosticat în stadiul metastatic și 60% cu recidivă la tratament în stadiul localizat, dintre care jumătate au recidivat devreme la hormono-terapie cu tamoxifen) și în ciuda:
- imposibilității estimării eficacității terapiei din rezultatele obținute în fiecare subgrup în funcție de terapia hormonală asociată (inhibitor de aromatază nesteroidian sau tamoxifen),
- a toxicității crescute, în special evenimente adverse de grad ≥ 3 observate cu o frecvență de 76,7% față de 29,7% numai cu terapia hormonală, precum și toxicitate hepatobiliară și hematologică și cardiotoxicitate mai marcată,
- absența unor date solide referitoare la calitatea vieții,



Comitetul consideră că adăugarea KISQALI (ribociclib) la terapia cu letrozol sau anastrozol și un agonist LH-RH oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu terapia hormonală în monoterapie în tratamentul cancerului de sân local avansat sau metastatic, HR+/ HER2-, la femeile aflate în premenopauză, fără implicare viscerală simptomatică.

Având în vedere demonstrarea superiorității adăugării KISQALI (ribociclib) la terapia hormonală comparativ cu terapia hormonală în ceea ce privește supraviețuirea globală, combinația KISQALI cu letrozol sau anastrozol și un agonist al LH-RH reprezintă opțiunea de tratament de elecție la femeile în premenopauză, cu cancer mamar local avansat sau metastatic, HR+/HER2-, fără implicare viscerală simptomatică.

În cadrul Avizului Comitetului de Transparență adoptat la data de 31 ianuarie 2018 a fost evaluată eficacitatea și siguranța Kisqali pentru indicația terapeutică:

(S1) „Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază, ca terapie hormonală inițială”.

La femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân localizat avansat sau metastatic, RH+/HER2-, netratat anterior pentru stadiul avansat al bolii și care nu au primit un inhibitor de aromatază nesteroidian (letrozol sau anastrozol) ca parte a terapiei adjuvante în 12 lunile anterioare, Comitetul consideră că beneficiul terapeutic acordat de KISQALI (ribociclib) este:

- în asociere cu letrozol:

- **important** în absența unei implicări simptomatice viscerale;
- **insuficient** în prezența unei implicări viscerale simptomatice;

- în asociere cu anastrozol sau exemestan: **insuficient**.

În asociere cu letrozol în absența implicării viscerale simptomatice, având în vedere:

- demonstrarea superiorității adăugării KISQALI la letrozol comparativ cu letrozol în monoterapie, pentru supraviețuirea fără progresie cu un câștig absolut de 9,3 luni (25,3 față de 16 luni) în prima linie metastatică (aproximativ o treime de novo și două treimi în recădere târzie după 24 de luni) (studiul clinic *MONALEESA 2*),
- lipsa demonstrării unui câștig în supraviețuirea globală comparativ cu letrozol singur,
- o creștere a toxicității, în special evenimente adverse de grade ≥ 3 observate cu o frecvență de 81,2% față de 32,7% cu letrozol în monoterapie,
- toxicitate hepatobiliară și cardiotoxicitate mai marcată,

Comitetul consideră că adăugarea KISQALI la letrozol nu asigură îmbunătățirea beneficiului efectiv (ASMR V) în strategia terapeutică metastatică de primă linie pentru cancerul de sân HR+/HER2- la femeile aflate în postmenopauză care nu au primit un inhibitor de aromatază nesteroidian (letrozol sau anastrozol) ca parte a unui tratament adjuvant în ultimele 12 luni, în absența implicării viscerale simptomatice.

În asociere cu letrozol în prezența implicării viscerale simptomatice în combinație cu anastrozol (un inhibitor nesteroidian de aromatază) sau exemestan (inhibitor steroidian): nu este cazul.

KISQALI (ribociclib) este o opțiune de tratament de primă linie pentru cancerul de sân metastatic RH+ și HER2-, în două situații (în conformitate cu criteriile de includere și excludere ale studiului MONALEESA-2):

- în timpul unui diagnostic inițial în această etapă sau
- în caz de recădere tardivă.

Adăugarea sistematică a unui inhibitor al kinazelor ciclin-dependente (CDK 4/6) la letrozol, din prima linie metastatică, este discutabilă, dată fiind absența demonstrației unui câștig în supraviețuirea globală, precum și a unui număr crescut de evenimente adverse, inclusiv evenimente adverse de grad ≥ 3 (81,2% față de 32,7% cu letrozol în monoterapie). Nu există date disponibile pentru stabilirea secvenței optime de tratament.

KISQALI (ribociclib) în asociere cu anastrozol sau exemestan nu este recomandat în tratamentul cancerului de sân HR+/HER2- în prima linie metastatică, la femeile aflate în postmenopauză, datorită lipsei datelor clinice de studii a acestei asocieri.

În cazul implicării viscerale simptomatice, în lipsa unor date comparative cu tratamentul uzual care are la bază chimioterapia, combinația KISQALI cu terapia hormonală nu și-a demonstrat locul în strategia terapeutică.

NICE

Ghidul NICE adoptat la data de 31 martie 2021 face următoarele recomandări:

(S3 - restricții față de RCP) Ribociclib plus fulvestrant este recomandat ca o opțiune pentru tratarea cancerului de sân cu receptori hormonal pozitivi și receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2) negativ, local avansat sau metastatic la femeile cu terapie endocrină anterioară numai dacă:

- exemestan + everolimus este cea mai adecvată alternativă la terapia cu un inhibitor al kinazelor 4 și 6 ciclin-dependente (CDK 4/6) și
- firma furnizează ribociclib conform aranjamentului comercial.

Motivele care au stat la baza deciziei comisiei sunt următoarele:

- Această evaluare analizează dovezile suplimentare colectate ca parte a acordului de acces gestionat al Fondului de medicamente pentru cancer pentru terapia ribociclib plus fulvestrant pentru cancerul de sân cu receptori hormonal pozitivi, HER2 negativ, local avansat sau metastatic la persoanele care au avut anterior terapie endocrină (hormonală).
- Noile dovezi includ date de la pacientele incluse în studii clinice și de la pacientele care au primit tratament în cadrul NHS, în timp ce acest tratament a fost disponibil în cadrul Cancer Drugs Fund din Anglia. Acest fapt sugerează că, în comparație cu fulvestrant în monoterapie, persoanele care administrează ribociclib plus fulvestrant au o progresie a bolii este mai lentă și o durată de viață mai mare.

- Ribociclib este un inhibitor CDK 4/6. O altă opțiune de tratament este exemestan plus everolimus, care este o terapie hormonală. Nu există studii de comparație directă a terapiei ribociclib plus fulvestrant cu terapia exemestan plus everolimus. Însă, o comparație indirectă sugerează că ribociclib plus fulvestrant ar putea fi o opțiune mai eficientă pentru persoanele tratate anterior cu terapie hormonală.

- Există incertitudini cu privire la modelul economic. Însă, rezultatele de bază și majoritatea analizelor exploratorii sugerează că terapia ribociclib plus fulvestrant este o alternativă rentabilă terapiei exemestan plus everolimus. Deci, ribociclib plus fulvestrant este recomandat doar dacă exemestan plus everolimus este cea mai adecvată alternativă pentru un inhibitor CDK 4/6.

Ghidul NICE adoptat la data de 31 martie 2021 face următoarele recomandări:

(S1) Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie inițială endocrină, este recomandat în cadrul autorizației sale de punere pe piață, ca opțiune pentru tratarea cancerului de sân cu receptori hormoni pozitivi, receptori 2 negativi ai factorului de creștere epidermic uman, avansat local sau metastatic, la pacienții adulți. Ribociclib este recomandat doar dacă compania asigură medicamentul cu discount-ul convenit în schema de acces a pacientului.

Dovezile din studiile clinice arată că ribociclib plus letrozol îmbunătățește supraviețuirea fără progresie în comparație cu letrozol în monoterapie. Deși, nu știm încă dacă această îmbunătățire duce la un beneficiu de supraviețuire cu ribociclib. Însă, cu discount-ul acordat schemei de acces pentru pacient, ribociclib este o utilizare rentabilă a resurselor NHS și poate fi recomandat.

SMC

Avizul SMC publicat la data de 9 februarie 2018 face următoarea recomandare:

Ribociclib (Kisqali®) este acceptat pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland pentru indicația terapeutică:

(S1) Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie hormonală inițială este indicat pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2- .

Un studiu clinic controlat randomizat, dublu-orb, de fază III a demonstrat că ribociclib plus un inhibitor de aromatază au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie comparativ cu monoterapia cu un inhibitor de aromatază la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân HR-pozitiv, HER2-negativ local avansat sau metastatic, care nu au primit anterior terapie sistemică pentru boala avansată.

Această recomandare SMC ia în considerare beneficiile Schemei de Acces a Pacientului (PAS) care îmbunătățește rentabilitatea ribociclibului. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a PAS în NHS Scoția sau de un preț de listă care este echivalent sau mai mic.

De asemenea, această recomandare ia în considerare opiniile organizației Implicarea Pacientului și a Clinicianului (PACE).

Conform avizului din data de 11 noiembrie 2019, SMC a acceptat utilizarea limitată a tratamentului cu ribociclib pentru indicația: *Kisqali în asociere cu fulvestrant este indicat la femeile aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HR+/HER2-, care nu au administrat deloc sau au administrat numai o linie de tratament hormonal anterior, la paciențele al căror cancer (S3 – restricții față de RCP):*

- s-a agravat la sau în decurs de 12 luni de la tratamentul cu medicamente hormonale pentru cancerul de sân, administrate înainte sau după intervenția chirurgicală ([neo]-adjuvant) pentru tratarea cancerului de sân incipient, sau
- s-a agravat în timpul sau după tratamentul inițial cu medicamente hormonale pentru cancerul de sân, administrate pentru tratarea cancerului de sân în stadiu avansat.

[IQWIG/G-BA](#)

Decizia G-BA adoptată la data de 20 august 2020 și publicată la data de 14.09.2020 prevede următoarele:

Indicația:

(S1) Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie hormonală inițială este indicat pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2- .

Terapia de comparație adecvată:

- Anastrozol sau letrozol sau fulvestrant sau eventual tamoxifen, dacă inhibitorii de aromatază nu sunt adecvați.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al ribociclibului în combinație cu letrozol față de letrozol:

Indiciul unui avantaj suplimentar **minor**.

Decizia din 20 august 2020 publicată la data de 30.09.2020 se referă exclusiv la evaluarea beneficiului suplimentar al ribociclibului în asociere cu fulvestrant în subpopulațiile:

a1) paciențele aflate în postmenopauză care nu au primit încă terapie endocrină inițială și

b1) paciențele aflate în postmenopauză cu terapie endocrină anterioară”.

a1) Indicația:

(S3) Kisqali în asociere cu fulvestrant este indicat pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2-, care nu au primit terapie endocrină inițială.

Terapia de comparație adecvată:

Anastrozol sau letrozol sau fulvestrant, sau eventual tamoxifen, dacă inhibitorii de aromatază nu sunt adecvați.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al ribociclibului în asociere cu fulvestrant versus fulvestrant:

Indiciul unui beneficiu suplimentar **minor**.

b1) Indicația:

(S3) Kisqali în asociere cu un fulvestrant este indicat pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2-, cu antecedente endocrine.

Terapia de comparație adecvată: altă terapie endocrină în funcție de terapie anterioară cu:

- tamoxifen sau
- anastrozol sau
- fulvestrant; numai pentru pacientele cu recidivă sau progresia bolii după un tratament antiestrogen sau
- letrozol; numai pentru pacientele cu recidivă sau progresia bolii după un tratament antiestrogen sau
- exemestan; numai pentru pacientele cu recidivă sau progresia bolii după un tratament antiestrogen sau
- everolimus în asociere cu exemestan; numai pentru pacientele fără metastaze viscerale după progresia bolii cu un inhibitor de aromatază nesteroidian.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al ribociclibului în asociere cu fulvestrant versus fulvestrant:

Indiciu de un avantaj suplimentar **minor**.

Dosarul G-BA publicat la data de 11.01.2019, Modulul 4B, a evaluat beneficiile terapiei cu Ribociclib pentru segmentul populațional S2, respectiv pentru indicația: *Kisqali în terapie combinată cu un inhibitor de aromatază și un agonist LHRH este indicat pentru tratamentul femeilor în pre- sau perimenopauză cu cancer de sân HR-pozitiv, HER2-negativ, local avansat sau metastatic ca terapie endocrină inițială sau la femeile cu terapie endocrină anterioară.*

Comitetul Federal Mixt (G-BA) a luat în considerare următoarea terapie comparativă adecvată:

- tratamentul pacientelor în pre- și perimenopauză cu terapie endocrină inițială: tamoxifen în combinație cu un agonist LHRH;
- tratamentul pacientelor în pre- și perimenopauză care au primit anterior terapie endocrină: o terapie endocrină prescrisă de medic, ținând cont de prezenta indicație : tamoxifen, letrozol, exemestan, acetat de megestrol și acetat de medroxiprogesteron.

Concluzie:

Beneficiul suplimentar al ribociclib comparativ cu terapia de comparație adecvată în tratamentul femeilor în pre- sau perimenopauză cu cancer de sân HR-pozitiv, HER2-negativ, local avansat sau metastatic ca terapie endocrină inițială sau la femeile cu terapie endocrină anterioară rezultă din reducerea riscului de progresie, creșterea ratelor de remisiune, întârzierea utilizării chimioterapiei citotoxice și îmbunătățirea simptomelor bolii, a stării de sănătate și a calității vieții legate de sănătate, cu un profil de siguranță care poate fi ușor controlat în același timp. În general, efectele rămân predominant pozitive, cu o îmbunătățire **semnificativă** a beneficiului.

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

Novartis Pharma Services Romania SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI RIBOCICLIBUM este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **21** de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile ESMO 2021 recomandă inhibitorii kinazelor ciclin-dependente 4/6 (CDK 4/6) pentru cancerul mamar luminal local avansat sau metastatic, ca primă linie de tratament.

Recomandări - Tratament de primă linie

- Un inhibitor CDK4/6 asociat cu terapia endocrină (ET) reprezintă standardul de îngrijire ca terapie de primă linie pentru pacienții cu ER pozitiv, MBC HER2-negativ, deoarece este asociat cu substanțiale beneficii ale supraviețuirii fără progresia bolii, SFP și ale supraviețuirii generale, SO, precum și menținerea sau îmbunătățirea calității vieții QoL [I, A; Scoruri ESMO-MCBS v1.1: 3-5];
- ET ca monoterapie în prima linie ar trebui rezervată pentru grupul mic de pacienți cu comorbidități sau status de performanță (PS) care exclude utilizarea inhibitorului CDK4/6 în asociere;
- Femeile aflate în pre- și perimenopauză trebuie să primească medicație pentru supresia funcției ovariene (OFS) adițional tuturor terapiilor endocrine.

Schema completă de tratament pentru cancerul mamar metastatic RE+/HER- este prezentată în figura 8.

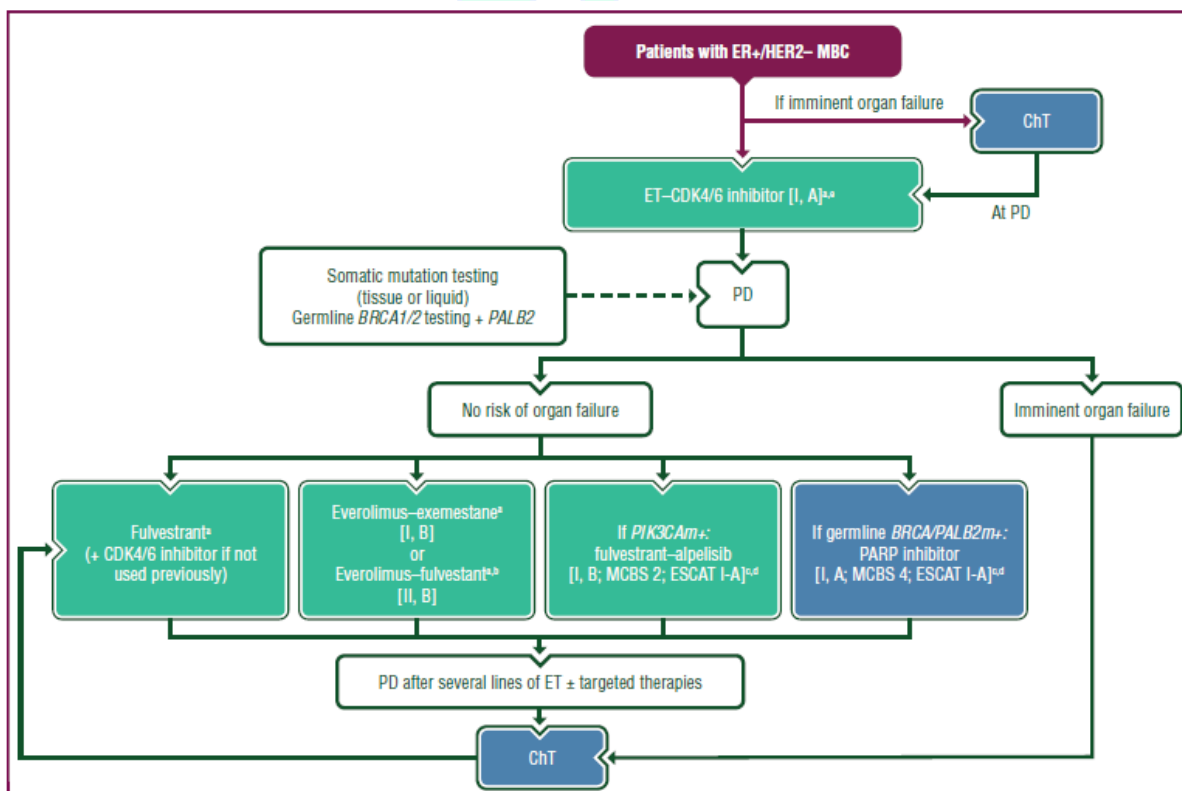


Figura 8. Tratamentul MBC RE+/HER-

Conform HG 720/2008 republicată, inhibitorii kinazelor ciclin-dependente 4/6 (CDK 4/6) rambursați în *Listă*, incluși în P3: Programul național de oncologie sunt următorii:

- Poz. 121: Palbociclibum**1 (DC IBRANCE - inovativ)
Poz. 138: Ribociclibum**1^Ω (DC KISQALI – inovativ)
Poz. 145: Abemaciclibum**1^Ω (DC VERZENIOS – inovativ)

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Indicațiile terapeutice conform RCP:

Indicații terapeutice Kisqali (Ribociclibum)

Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca terapie hormonală inițială, sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară.

La femeile în premenopauză sau perimenopauză, terapia hormonală trebuie asociată cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Indicații terapeutice Ibrance (Palbociclibum)

IBRANCE este indicat în tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2):

- în asociere cu un inhibitor de aromatază
- în asociere cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

Indicații terapeutice Verzenios (Abemaciclibum)

Verzenios este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Protocoloalele terapeutice corespunzătoare, conform OMS 564/499/2021:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

I. Indicații

Ribociclib este indicat:

1. în tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormoni pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creștere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale*) simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt
2. în tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.**

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormoni (estrogenici și sau progesteronici) prezenți (expresie pozitivă) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- Efectuarea EKG înainte de instituirea terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

IV. Tratament:

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicația concomitentă (hormonoterapia) va fi utilizată în dozele cunoscute și recomandate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromatază (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului:

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Ribociclib. După inițierea mtramentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu și la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM

I. Indicații

Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absența "crizei viscerale" simptomatice*) (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice și/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficiență de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate și la nivelul altor organe) care pun în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormoni pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situații:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: pacienți cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%.

Prescrierea palbociclib la pacienți cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

II. Criterii de includere în tratament:

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormoni (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;
- vârsta peste 18 ani;
- indice al statusului de performanță ECOG 0-2;
- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

III. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

IV. Tratament

Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonști de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

V. Monitorizarea tratamentului

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile;
- dacă din cauza reacțiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

VII. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182, cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM

I. Indicații pentru care s-a negociat și încheiat contractul cost-volum:

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

II. Criterii de includere:

1. Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
2. Vârsta peste 18 ani
3. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2



4. Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH
- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

IV. Tratament:

Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal - Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Modificările dozei de ABEMACICLIB - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

V. Monitorizarea tratamentului:

A. tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq 1500/\text{mm}^3$, numărul de trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$, iar valoarea hemoglobinei $\geq 8 \text{ g/dl}$.

B. Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

C. Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4

D. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Abemaciclib are proprietăți mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorita reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 100 mg/zi

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicul în specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul în specialitatea oncologie medicală sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Observație: *Protocolul terapeutic pentru DCI ABEMACICLIBUM nu specifică în indicația terapeutică „în absența crizei viscerale simptomatice”, însă conform RCP (3) și EPAR VERZENIOS (EMA/H/C/4302)(6), studiile clinice MONARCH 2 și 3 au exclus pacientele cu **criză viscerală**, răspândire limfangitică, metastaze SNC sau cancer de sân inflamator.*

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale



corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;

1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."

Având în vedere faptul că cei 2 inhibitori ai kinazelor ciclin-dependente 4/6 (CDK 4/6) rambursați în Listă, respectiv DCI PALBOCICLIBUM (DC IBRANCE) și DCI ABEMACICLIBUM (DC VERZENIOS), recomandați de ghidurile ESMO 2021 ca tratament de primă linie în cancerul mamar luminal local avansat și metastatic RE+/HER-, corespund definiției **comparatorului**, adică au **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, calculul costului terapiei s-a efectuat pentru ambii comparatori.

Întrucât RCP-urile medicamentelor specifică administrarea într-o schemă terapeutică, în calculul costului terapiei pentru întreaga schemă terapeutică se vor lua în considerare genericele ELOZORA 2,5 mg (DCI



LETROZOLUM) și FULVESTRANT TEVA 250 mg (DCI FULVESTRANTUM), costul terapiei efectuându-se pentru 1 an calendaristic, per pacient.

De asemenea, întrucât pentru DCI FULVESTRANTUM doza recomandată presupune o perioadă de inducție și o perioadă de consolidare a tratamentului, calculul costului terapiei pentru întreaga schemă terapeutică s-a efectuat pentru o perioadă de 3 ani calendaristici, per pacient.

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
Letrozolum 2,5 mg	Elozora	cutie x 30 cpr.film.	71,16	2,372
Fulvestrantum 250 mg/5ml	Fulvestrant TEVA	cutie x 2 ser.preump.	626,77	62,677
Ribociclibum 200 mg	Kisqali	cutie x 42 cpr.film.	6625,92	157,76
		cutie x 63 cpr.film.	9938,71	157,76
Palbociclibum 125 mg	Ibrance	cutie x 21 cps	10355,23	493,11
Abemaciclibum 150 mg	Verzenios	cutie x 28 cpr.film.	4308	153,86

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu DCI LETROZOLUM (ELOZORA 2,5 mg)

Conform RCP: Doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg o dată pe zi.

$365 \times 2,372 = 865,78$ lei/an

Calculul costului terapiei cu DCI RIBOCICLIBUM (DC KISQALI)

Conform RCP: Doza recomandată este de 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) de ribociclib, administrată o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, fără administrare de tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile.

$365 \text{ zile (pe an)} / 28 \text{ zile (1 ciclu tratament)} \times 3 \times 21 \times 157,76 = 129560,4$ lei/an

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici: $3 \times 129560,4 = 388681,2$ lei/3 ani

Conform RCP: Când Kisqali este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază, inhibitorul de aromatază trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile.

Cost schemă terapeutică KISQALI + ELOZORA/an: $129560,4 + 865,78 = 130426,18$ lei

Cost schemă terapeutică KISQALI + FULVESTRANT TEVA/3 ani:

Conform RCP: Când Kisqali este utilizat în asociere cu fulvestrant, fulvestrant se administrează intramuscular în zilele 1, 15 și 29 și ulterior o dată pe lună.

An 1: administrare 3 cutii Fulvestrant în luna 1, ulterior 11 cutii până la sfârșitul anului: $14 \times 626,77 \text{ lei} = 8.774,78$ lei/an.



An 2+3 : 24 cutii x 626,77 lei = 15.042,48 lei. Cost tratament Fulvestrant pentru 3 ani: **23.817,26 lei**.

Cost schemă terapeutică KISQALI + FULVESTRANT TEVA/3 ani: 388681,2 lei + 23.817,26 lei = **412498,46 lei/3 ani**.

Calculul costului terapiei cu DCI PALBOCICLIBUM (IBRANCE)

Conform RCP: Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1), pentru a realiza un ciclu complet de 28 de zile.

365 zile (pe an) / 28 zile (1 ciclu tratament) x 21 x 493,11 = **134988,86 lei/an**

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici: 3 x 134988,86 = **404966,58 lei/3 ani**

Cost schemă terapeutică IBRANCE + ELOZORA/an: = 135854,64 lei/an

Cost schemă terapeutică IBRANCE + FULVESTRANT TEVA/3 ani:

Conform RCP: Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și, ulterior o dată pe lună.

Cost schemă terapeutică IBRANCE + FULVESTRANT TEVA/3 ani: 404966,58 + 23.817,26 = **428783,84 lei/3 ani**

Calculul costului terapiei cu DCI ABEMACICLIBUM (DC VERZENIOS)

Conform RCP: Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal.

365 x 2 x 153,86 = **112317,8 lei/an**

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici: 3 x 112317,8 = **336953,4 lei/3 ani**

Cost schemă terapeutică VERZENIOS + ELOZORA/an: 112317,8 + 865,78 = 113183,58 lei/an

Cost schemă terapeutică VERZENIOS + FULVESTRANT TEVA/3 ani:

Conform studiului de fază 3, randomizat MONARCH 2: Verzenios în asociere cu fulvestrant, „Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 la tratamentul cu Verzenios 150 mg de două ori pe zi plus fulvestrant 500 mg la interval de o lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la interval de două săptămâni după doza inițială, comparativ cu placebo plus fulvestrant, conform aceleiași scheme de tratament”.

Având în vedere faptul că RCP VERZENIOS face trimitere la RCP FULVESTRANT pentru modul de administrare al asocierii și faptul că RCP FULVESTRANT TEVA nu prevede un mod specific de administrare decât în cazul asocierii cu PALBOCICLIBUM, în calculul costului terapiei s-a luat în considerare doza de Fulvestrant recomandată conform RCP, care este identică cu cea administrată în cele 2 brațe ale studiului clinic MONARCH 2.

Conform RCP: Doza recomandată este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la două săptămâni după doza inițială.

An 1: administrare 2 cutii Fulvestrant în luna 1, ulterior 11 cutii până la sfârșitul anului: 13 x 626,77 lei = 8.148,01 lei/an.

An 2+3 : 24 cutii x 626,77 lei = 15.042,48 lei. Cost tratament Fulvestrant pentru 3 ani: **23.190,49 lei**.

Cost schemă terapeutică VERZENIOS + FULVESTRANT TEVA/3 ani: 336953,4 lei + 23190,49 = **360143,89 lei**

<i>Terapie/Schemă terapeutică</i>	<i>Cost terapie/an (lei)</i>	<i>Cost terapie/3 ani (lei)</i>	<i>Costuri față de comparator 1</i>	<i>Costuri față de comparator 2</i>
ELOZORA	865,78	-	-	-
KISQALI	129560,4	388681,2	- 4,02	15,35
KISQALI + ELOZORA	130426,18	-	- 4	15,23
KISQALI + FULVESTRANT	-	412498,46	- 3,80	14,54
IBRANCE – comparator 1	134988,86	404966,58		
IBRANCE + ELOZORA	135854,64	-		
IBRANCE + FULVESTRANT	-	428783,84		
VERZENIOS – comparator 2	112317,8	336953,4		
VERZENIOS + ELOZORA	113183,58	-		
VERZENIOS + FULVETRANT	-	360143,89		

Solicitantul a propus ca și comparator pentru calculul costului terapiei, medicamentul cu DCI PALBOCICLIBUM (DC IBRANCE) – medicament inovativ. Ca urmare, costul terapiei a fost validat față de acest comparator.

Din calculul costului terapiei se observă că DC KISQALI generează între **5% economii și 3% costuri** față de comparatorul validat, respectiv un impact bugetar neutru.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

<i>Criterii de evaluare</i>	<i>Punctaj S1</i>	<i>Punctaj S2</i>	<i>Punctaj S3</i>
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)			
1.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate			
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15	-	-

2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	-	-	7
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)			
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25	25	25
4. Costurile terapiei			
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri)	15	15	15
TOTAL	85	70	77

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și completează OMS 816/2014, Anexa nr.2, secțiunea I, lit. B, punctul 8:

„8. În situația în care, pentru aceeași indicație menționată în RCP, la momentul depunerii documentației în vederea evaluării, un medicament aferent unei DCI noi sau un medicament corespunzător unei DCI compensate cu extindere de indicație, pentru care documentația a fost depusă în vederea evaluării pe tabelul nr. 4, 4¹ sau tabelul nr. 7 din anexa nr. 1 la ordin, se administrează în două sau mai multe scheme terapeutice sau în două sau mai multe linii de tratament pe aceeași indicație și același segment/subgroup populațional, decizia de includere necondiționată se emite doar în situația în care, pentru toate schemele terapeutice/liniile de tratament aferente acelei indicații se obține punctajul necesar admiterii necondiționate în Listă. În celelalte cazuri se va emite o decizie de includere condiționată pentru toate schemele terapeutice/liniile de tratament. Pentru a fi aplicată această metodologie, schemele de tratament sau liniile de tratament trebuie să fie incluse concomitent în RCP; în cazul în care medicamentului i se adaugă, ulterior depunerii documentației în vederea evaluării, o nouă schemă terapeutică/linie

de tratament ca urmare a aprobării Agenției Europene a Medicamentului după obținerea APP inițial, aceasta va fi evaluată în cadrul procedurii de «adăugare», astfel

medicamentul cu **DCI RIBOCICLIBUM (DC KISQALI)**, pentru indicația de la punctul 1.9 întrunește punctajul de **incluere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă, sub rezerva îndeplinirii următoarelor condiții:

- „Medicamentul” să fie exceptat de la aplicarea taxei claw-back, a oricărei alte taxe similare sau a oricăror alte măsuri de limitare a costurilor bugetare pe care autoritățile române ar urma să le adopte și, în consecință, DAPP să fie exceptat de la plata oricăror astfel de taxe pentru „Medicament”, având în vedere angajamentul deja exprimat prin prezenta privind o posibilă susținere financiară din partea DAPP;
- Mecanismul cost-volum sau cost-volum-rezultat să permită predictibilitatea costurilor suportate de DAPP în baza unui astfel de mecanism, iar contractul cost-volum sau cost-volum-rezultat cu privire la „Medicament” și decizia de a include „Medicamentul” în Listă să fie valabile pentru o perioadă minimă de timp necesară astfel încât să se asigure sustenabilitatea costurilor suportate de către DAPP;
- Mecanismul cost-volum sau cost-volum-rezultat să nu producă niciun efect asupra prețului de producător al „Medicamentului” avizat de Ministerul Sănătății și nici asupra prețurilor „Medicamentului” înregistrate în CANAMED.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI RIBOCICLIBUM și DC KISQALI** pentru indicația:

„Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asocieră cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca terapie hormonală inițială, sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară.

La femeile în premenopauză sau perimenopauză, terapia hormonală trebuie asociată cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)”.



Referințe bibliografice:

1. RCP KISQALI (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201019149429/anx_149429_ro.pdf)
2. RCP IBRANCE (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152086/anx_152086_ro.pdf)
3. RCP VERZENIOS (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201217150125/anx_150125_ro.pdf)
4. RCP FULVESTRANT TEVA (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_13812_22.03.21.pdf)
5. RCP ELOZORA (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_7778_12.06.15.pdf)
6. EPAR VERZENIOS (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf)
7. G-BA – Evaluarea beneficiilor Ribociclib (*2019-01-11 Modul4B Ribociclib.pdf (q-ba.de))
8. G-BA DECIZIE 20.08.2020 (Beschluss (q-ba.de))
9. HAS – AVIZE 31.01.2018, 22.07.2020, 02.12.2020 (Haute Autorité de Santé - KISQALI (ribociclib) (has-sante.fr))
10. NICE GUIDELINE 20.12.2017 (Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer (nice.org.uk))
11. NICE GUIDELINE 31.03.2021 (Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy (nice.org.uk))
12. SMC AVIZ 09.02.2018 (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))
13. SMC AVIZ 11.11.2019 (decision-explained-ribociclib-kisqali.pdf (scottishmedicines.org.uk))
14. ESMO 2021 ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf))

Raport finalizat in data de: 24.03.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu