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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ABEMACICLIBUM

INDICAȚIE: în asociere cu tratament hormonal este indicat în tratamentul adjuvat al pacienţilor adulţi cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2)-negativ şi ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă

Data depunerii dosarului	**08.03.2022**
Numărul dosarului	**3279**

Actualizare protocol terapeutic

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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Abemaciclibum

1.2. DC: Verzenios comprimat filmat 50 mg, 100 mg, 150 mg

1.3 Cod ATC: L01XE50

1.4 Data eliberării APP: 27 septembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut - redepunere

1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	***comprimat filmat***
Concentraţie	*50 mg; 100 mg; 150 mg*
Calea de administrare	*orală*
Mărimea ambalajului	*Cutie cu blist. x 28 cpr.film.*

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

Mărimea ambalajului	*Cutie cu blist. x 28 cpr.film.*		
Concentrație	*50 mg*	*100 mg*	*150 mg*
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	*4308*	*4308*	*4308*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	*153,86*	*153,86*	*153,86*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicații terapeutice : în asociere cu tratament hormonal este indicat în tratamentul adjuvat al pacienţilor adulţi cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2)-negativ şi ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Verzenios trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiilor oncologice.

Doze

Verzenios 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.

Verzenios 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 Verzenios, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Mod de administrare

Verzenios este destinat administrării orale. Doza poate fi administrată cu sau fără alimente. Abemaciclib nu trebuie administrat împreună cu grapefruit sau suc de grapefruit.

Pacienții trebuie să își administreze dozele aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul trebuie înghițit întreg (pacienții nu trebuie să mestece, să zdrobească sau să divizeze comprimatele înainte de a le înghiți).

Categorii speciale de populație

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există date privind administrarea abemaciclib la pacienții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal sau la pacienți aflați în tratament de dializă. Abemaciclib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, în condiții de monitorizare atentă a semnelor de toxicitate.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) se recomandă o scădere a frecvenței administrării la administrarea unică zilnică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea abemaciclib la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

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

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Abemaciclib este menționat în SUBLISTA C *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la SECŢIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc
P3: Programul naţional de oncologie, poziția 145, notat cu semnul omega conform contractului cost-volum.

Condițiile de rambursare a medicamentului Abemaciclib ca terapie pentru indicația enumerata la punctul 1.9, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/2021 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora.*

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 182, cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM</u>

I. Indicaţii pentru care s-a negociat şi încheiat contractul cost-volum:

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv şi receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal iniţial 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 şi sau progesteronici) şi expresie negativa pentru receptorul HER2-neu

2. Vârsta peste 18 ani

3. Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2

4. Probe biologice care, în opinia medicului curant,permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariana sau fără supresie ovariana 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 citiţi 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 apariţia toxicităţii inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să îşi 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 iniţierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie ≥ 1500/mm^3, numărul de trombocite ≥ 100000/mm^3, iar valoarea hemoglobinei ≥ 8 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 pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4

D. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Abemaciclib are proprietăţi mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic)

- Toxicităţi inacceptabile

- Dacă, datorita reacţiilor adverse, este necesara reducerea dozei sub 100 mg/zi

VII. Prescriptori:

Iniţierea 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 desemnaţi.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice**, a unui segment populaţional nou,** modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[…] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizeaza în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adaugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

2.1. Creare adresabilitate pacienți:

Cancer mamar incipient

Verzenios în asociere cu tratament hormonal este indicat în tratamentul adjuvat al pacienților adulți cu cancer mamar incipient și ganglioni limfatici pozitivi, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, care prezintă risc înalt de recidivă.

Cancer mamar incipient: Verzenios în asociere cu tratament hormonal

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

Durata tratamentului

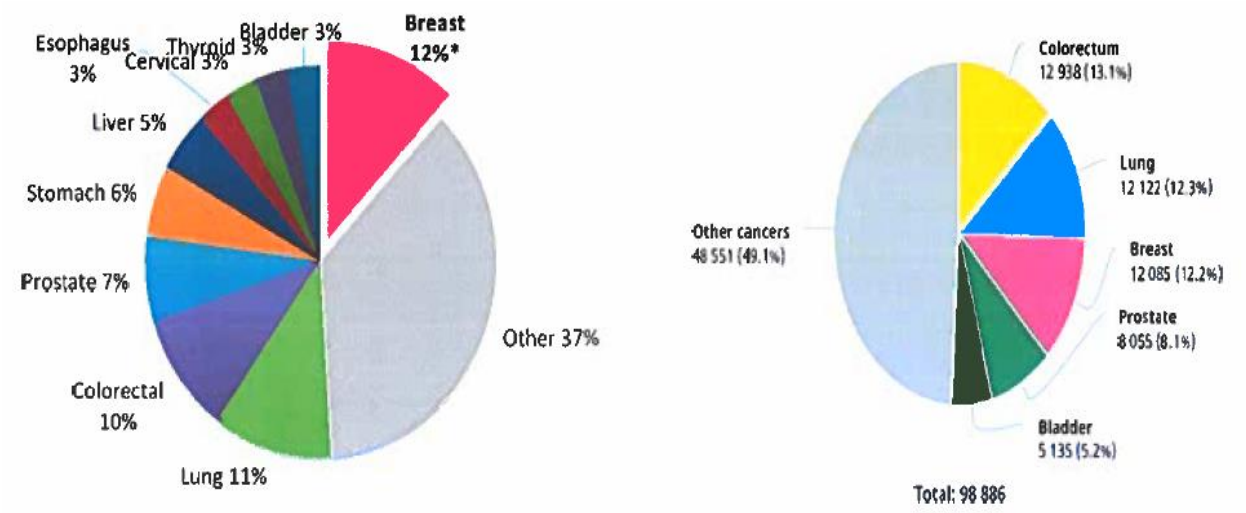
Cancer mamar incipient: Verzenios trebuie administrat continuu pe o perioada de doi ani sau până la recidiva bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ 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

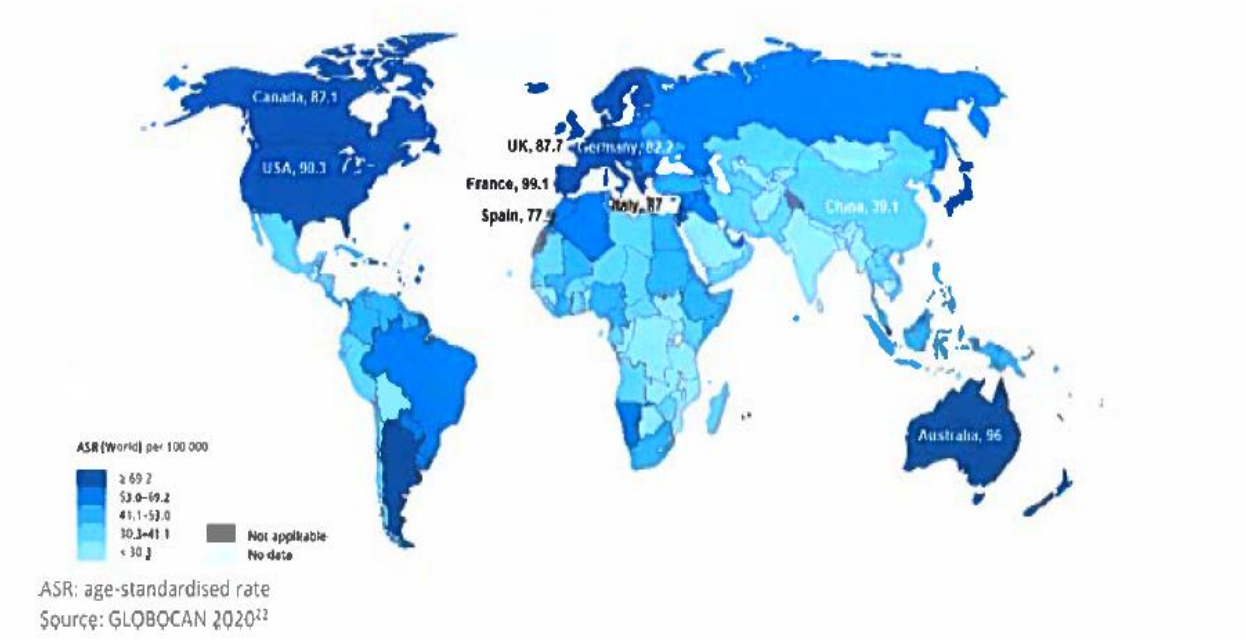
Incidența

GLOBOCAN 2020 a estimat un total de 19.292.789 de cazuri noi de cancer, la nivel mondial, dintre care cancerul de sân a reprezentat **11,7%.** Cancerul de sân a fost cel mai frecvent (2.261.419 cazuri) care a depășit cancerul pulmonar (2.206.771 cazuri) în ceea ce privește numărul de cazuri noi la nivel Mondial. Rata standardizată pe vârstă (ASR) pentru incidența cancerului de sân a fost estimată la 47,8 per 100.000 pentru femei.

În Romania, GLOBOCAN 2020 a estimat un total de 98.886 de cazuri noi de cancer, dintre care cancerul mamara reprezentat ***12,2%.*** *Cancerul mamarsi Cancerul pulmonar au fast cele mai frecvente malignitati (12.085 cazuri).* ***Figura 1: Procentul estimat de cazuri noi*** *in* ***2020, la nivel Mondial (1)*** *și* ***Romania (2), ambele sexe, toate varstele***



ASR estimat pentru incidența (cazuri la 100.000 de persoane) a cancerului mamarla femei



ASR: age-standardised rate
Source: GLOBOCAN 2020[22]

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ 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

Prevalența

Cancerul mamar a fost estimat a fi cel mai răspandit cancer, la nlvel mondial, dintre toate cancerele prevalente (de cinci ani) în 2020, cu o prevalența estimată la cinci ani de 201,6 la 100.000 de persoane.

Prevalența estimată la un an, trei ani ș i cinci ani (proporții la 100.000) a cancerului de sân la femei în 2020 este prezentată în Tabelul 1 pentru țările de interes.

În România, GLOBOCAN 2020 a estimat o prevalență la 5 ani de 45.263 cazuri.

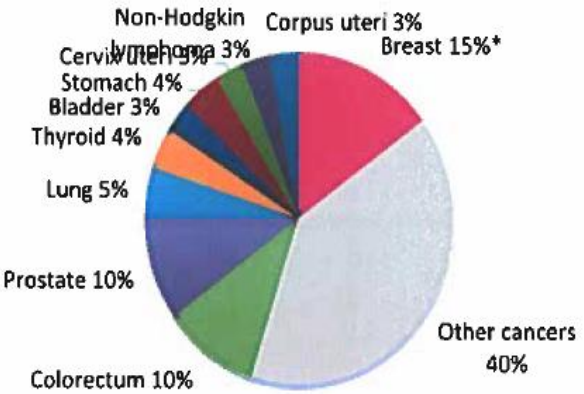
Romania
Source: Globocan

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
Cancer	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Lung	12 122	1	12.3	3.94	10 779	1	19.8	3.46	13 866	0
Breast	12 085	2	12.2	7.23	3 918	3	7.2	1.98	45 263	0

Figura 3: Procentul estimat de prevalență (la 100.000 de persoane: cinci ani) in 2020, la nivel mondial, ambele sexe, toate varstele

Procentul estimat de prevalenta (la 100.000 de persoane: cinci ani) în 2020, la nivel mondial, ambe sexe, toate vârstele



Numărul estimat de cazuri prevalente de cancer de sân la 100.000 de femei în 2020

Populatie	1 an	3 ani	5 ani
Mondial	47.5	131.2	201.6
China	46.4	128.3	197.0
France	159.3	448.7	702.6
Germany	159.4	451.0	707.4
Italy	162.5	458.5	719.1
Japan	128.0	342.1	507.9
Spain	132.4	370.9	577.3
UK	149.6	422.5	663.4
US	144.7	408.2	640.3

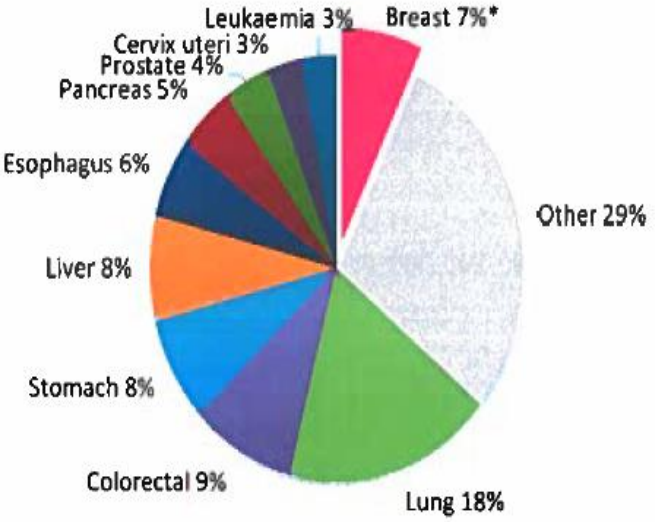
În 2020, au fost estimate 9.958.133 de decese, la nivel mondial, din cauza cancerului, dintre care 6,9% (684.996 decese) s-au datorat cancerului de sân; ocupand locul cinci, la nivel global, în ceea ce privește decesele cauzate de cancer.

La femei, cancerul de sân reprezintă cea mai frecventă cauză de deces datorat cancerului și reprezintă 15,5% (684.996). RSA la nivel mondial pentru mortalitatea la 100.000 de persoane a fast raportată la 13,6 pentru cancerul de sân în 2020. ASR pentru mortalitatea la 100.000 de persoane (femei) pentru anumite țări au fast: Germania (16,0), Franța (15,6), Regatul Unit (Marea Britanie (14,0]), Italia (13,4), Canada (13,3), Statele Unite (SUA [12,4)), Australia (11,7), Spania (10,6), China (10,0), Japonia (9,9) Coreea de Sud (6,4). Ratele globale estimate de mortalitate prin cancer de sân pentru anul 2020, la nivel mondial, sunt prezentate în Figura 5.

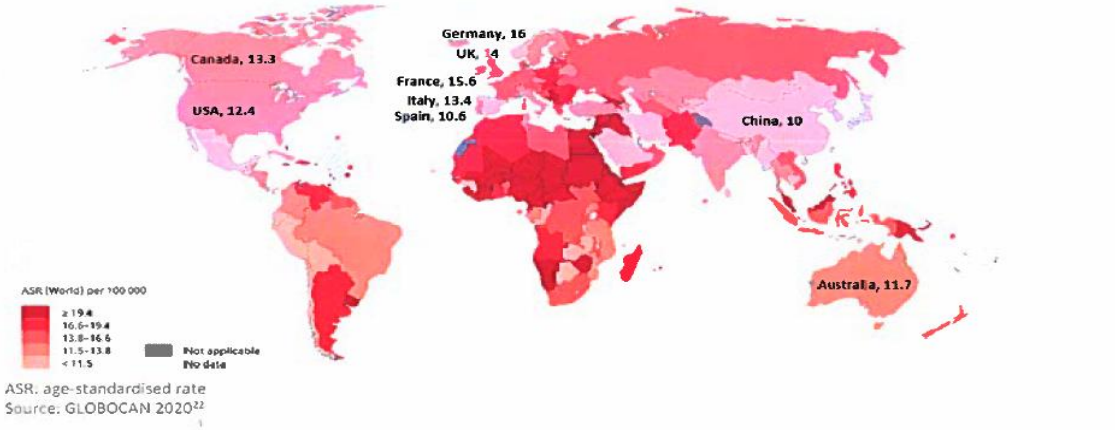
Figura 4: Procentul estimat de decese in 2020, la nivel mondial, ambele sexe, toate varstele

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ 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

Figura 4: Procentul estimat de decese în 2020, la nivel mondial, ambele sexe, toate vârstele



ASR estimat pentru mortalitatea (cazuri la 100.000 de persoane) de cancer de sân pentru femei



Deși Cancerul mamar incipient (EBC) este considerat un stadiu de boala curabil, aproximativ 20-30% dlntre femeile diagnosticate cu HR+ EBC (stadlile 1-IIIC) prezintă recidivă, adesea cu metastaze incurabile la distanță. Acest risc de recidivă se observă a fi mai crescut la pacientele cu caracteristici clinice și/sau patologice de risc ridicat de recidivă, atingând vârful la doi ani.

Dimensiunea mare a tumorii, implicarea mai mare a ganglionilor limfatici axilari și gradul histologic ridicat sunt asociate cu un risc mai mare de recidivă.

Nivelurile ridicate ale expresiei Ki-67 sunt asociate cu un risc mai mare de recidivă la pacientele cu cancer de sân. Nivelurile ridicate (20%) ale expresiei Ki-67 sunt considerate a fi o metodă validată a selecției pacienților cu risc ridicat în studiul monarch E.

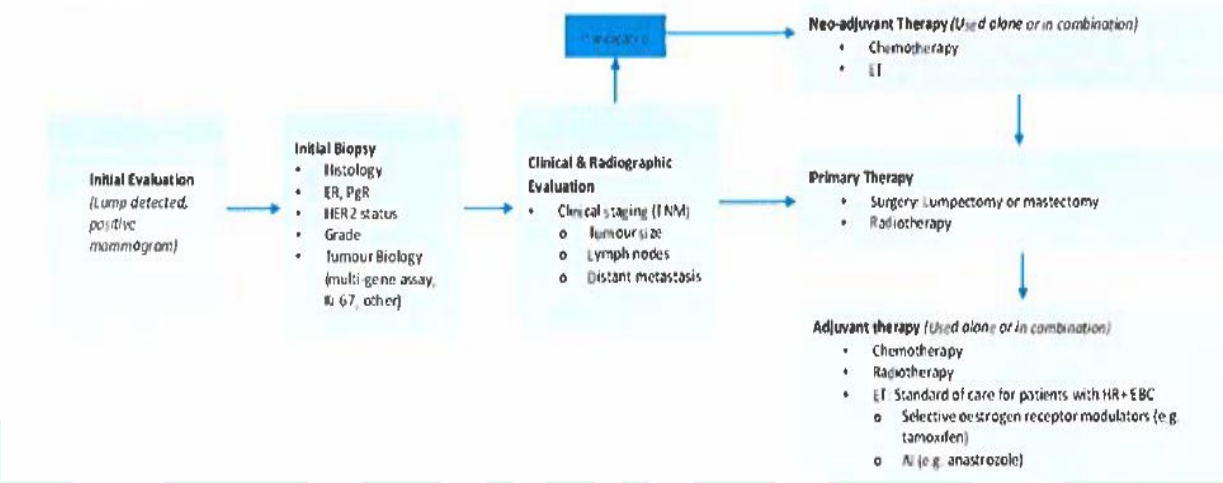
Pacientele diagnosticate cu HR+, HER2- EBC sunt tratate în mod obișnuit cu intenție curativă, adică intervenție chirurgicală (lumpectomie/mastectomie), care poate fi precedată de chimioterapie neoadjuvantă și/sau ET și urmată de o combinație de radioterapie adjuvantă, chimioterapie și/sau ET.

Pentru a diagnostica cancerul de sân, pacienții sunt supuși unei biopsii inițiale pentru a determina subgrupul biologic al cancerului (de exemplu, HR+, HER2-) și o evaluare clinică și/sau radiografici pentru a determina amploarea răspândirii bolii. Aceste informații, împreună cu o evaluare a obiectivelor pacientului, stabilesc deciziile de tratament. În timp ce HR, statutul receptorului HER2 și gradul sunt standard pentru toti pacienții, testele multigene sau un test Ki-67 sunt, de asemenea, solicitate pentru unii pacienți. Stadializarea clinică, folosind clasificarea TNM, este standard de îngrijire pentru toți pacienții cu cancer de sân. Pentru pacienții cu HR+, HER2-EBC, tratamentul poate include chimioterapia neo-adjuvantă și/sau ET neo-adjuvantă. Terapia primara include în general intervenția chirurgicală, cu sau fără radioterapie. Pentru a preveni reapariția EBC dupa terapia primară, pacienții primesc adesea o combinație de chimioterapie, radioterapie și/sau ET.

ET (Endocrine Therapy) adjuvantă este standardul de îngrijire pentru tratamentul sistemic al pacienților cu HR+ EBC.27 Regimurile pot include tamoxifen și/sau unul dintre cei trei inhibitori de aromatază (AI) (inhibitor nesteroidal de aromatază [INSI): anastrozol și letrozol sau AI steroidian): exemestan). Tipul de ET adjuvantă poate fi ghidat de starea de menopauză a pacientului. Suprimarea sau ablația ovariană poate fi, de asemenea, utllizată în combinație cu ET la femeile aflate în premenopauză cu cancer de sân HR+ pentru a îmbunătăți rezultatele bolii.

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

Ghid general de îngrijire pentru HR+, HER2- EBC



Managementul bolii este similar atât pentru femei, cât și pentru bărbați. Tabelul oferă o prezentare generală a recomandărilor ghidului pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu EBC, în principal boala HR+, HER2- (aceasta secțiune nu abordează tratamentul sau intervenția chirurgicală neo-adjuvantă. Deși această secțiune poate aborda radioterapia și chimioterapia adjuvantă, nu este cuprinzătoare. pentru aceste tratamente).

Ghid de tratament pentru ET adjuvant la pacienții cu HR+, HER2- EBC

Regiune	Guideline	Recomandari	Observatii suplimentare pt subgrupuri populaționale
Europe	ESMO Guidelines for adjuvant therapy for EBC	HR+, HER2-: ESMO recomandă ET, cu sau fără chimioterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu HR+, HER2- EBC. Chimioterapia este, în general, recomandată pacienților cu risc mai mare de recidivă (de exemplu, masa tumorală mare).	**Femei:** • **Pre-menopauza:** „Tamoxifenul este recomandat timp de cinci până la zece ani ca standard de îngrijire. Printre acei pacienți cu risc crescut de reapariție a bolii, ghidul recomandă luarea în considerare a înlocuirii tamoxifenului cu un IA în combinație cu OFS." • **Post-menopauza:** „AI și tamoxifenul sunt considerate tratamente standard. AI (AINS sau exemestan) pot fi utilizate în avans sau după doi până la trei ani de tamoxifen. Letrozolul sau anastrozolul pot fi utilizate ca terapie adjuvantă prelungită, după cinci ani de tamoxifen. Terapia adjuvantă extinsă cu IA (adică mai mult de cinci ani de IA) este asociată doar cu un beneficiu minim." **Barbati:** • Tamoxifenul este ET adjuvant standard la pacienții de sex masculin cu cancer de sân. • Dacă există o contraindicație puternică pentru utilizarea tamoxifenului, poate fi luată în considerare o combinație de AI plus agonist LHRH, dar toxicitatea sa mai mare trebuie discutată cu pacientul pentru a evita problemele de complianță.

Regiune	Guideline	Recomandari	Observatii suplimentare pt subgrupuri populaționale
			• • Un IA în monoterapie nu trebuie utilizat ca ET adjuvant la pacienții de sex masculin cu cancer de sân.
United States	NCCN Guidelines for breast cancer	HR+, HER2-: NCCN recomandă ET adjuvant pentru pacienții cu EBC HR+, HER2-, ganglion pozitiv. Decizia de a administra chimioterapie depinde de potențialul pacientului de a beneficia de tratament, determinat de factori precum stadiul tumorii, caracteristicile clinice patologice și, în unele cazuri, de un test de exprimare a genelor.	Femei • Pre-menopauza: Tamoxifenul și/sau AI sunt recomandate timp de cinci până la zece ani. OFS poate fi utilizat cu tamoxifen și trebuie utilizat cu AI. • Post-menopauza: AI pot fi utilizati înainte sau după tamoxifen. Letrozolul, anastrozolul și exemestanul pot fi utilizate ca terapie adjuvantă extinsă după tamoxifen. Tamoxifenul este, de asemenea, considerat în avans, chiar și în absența unei contraindicații la AI. Barbati • Opțiunile pentru ET adjuvant pentru bărbații cu cancer de sân includ tamoxifen pentru 5-10 ani sau GNRH plus AI în cazul contraindicațiilor pentru tamoxifen.
Australia	Australian guidelines for management of EBC[31]	Overall: Conform ghidurilor din Australia, toți pacienții cu cancer de sân HR+ sunt luați în considerare pentru ET adjuvant.	Femei • Pre-menopauza Pentru femeile aflate în premenopauză cu cancer de sân HR+ cu risc crescut de recidivă, se recomandă tamoxifen sau un AI timp de cinci ani cu/fără OFS GNRH, menționând că OFS trebuie utilizat cu AI. Femeile aflate în premenopauză pot fi, de asemenea, luate în considerare pentru extinderea terapiei cu tamoxifen peste cinci ani • Post-menopauza Pentru femeile aflate în postmenopauză cu risc mediu sau ridicat de recidivă a bolii, IA sunt recomandate pentru ET inițial adjuvant și pot fi luate în considerare pentru extinderea terapiei cu tamoxifen peste cinci ani.
United States	ASCO Guidelines for management of male breast cancer	Overall: ASCO oferă ghiduri de tratament specifice pentru managementul cancerului mamar invaziv la bărbați.	Barbati • Bărbaților cu cancer de sân HR+ care sunt candidați pentru ET adjuvant li se recomandă tamoxifen, iar celor cu contraindicații li se oferă agonist/antagonist GNRH și un AI. • Bărbaților tratați cu ET adjuvant li se recomandă inițial să fie tratați timp de cinci ani, iar celor care prezintă încă risc crescut de recidivă li se poate oferi încă cinci ani de terapie cu tamoxifen.

Recidiva cancerului de sân

Recidiva după tratamentul inițial pentru EBC poate apărea local (în sânul unde a început cancerul inițial sau la nivelul tegumentului și țesuturile subiacente ale peretelui toracic), regional (în ganglionii limfatici din apropierea sânului afectat) sau la distanța (în afara zonelor locale/regionale). Dintre toate recidivele, aproximativ **10% până la 20% sunt izolate în regiunea locală,** în timp ce **60% până la 70% sunt metastaze la distanță.** Pentru a reduce acest risc de recidivă, la pacienții cu EBC se administrează terapia adjuvantă sistemică.

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

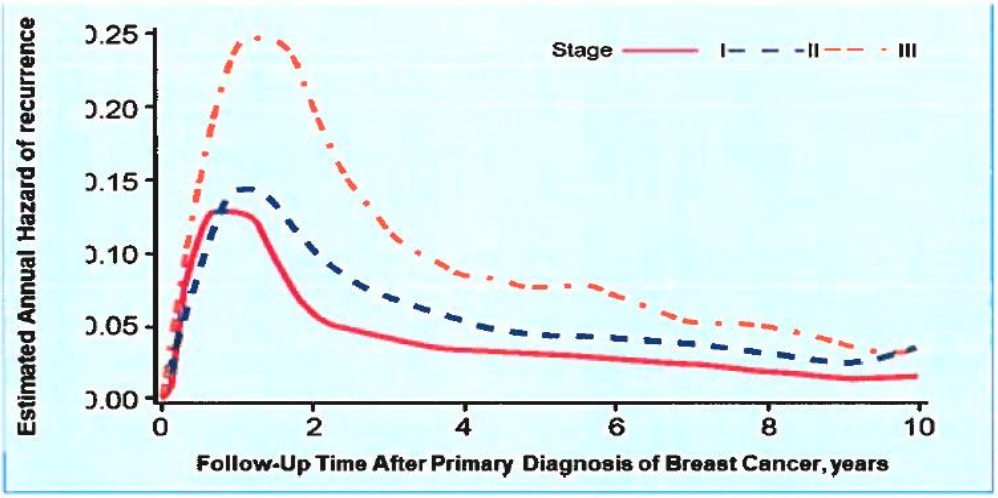
Terapia endocrină (TE) a fost tratamentul de elecție în cadru adjuvant pentru pacienți cu HR+ EBC timp de câteva decenii. Chiar dadi nu au existat noi TE aprobate de peste un deceniu, tiput, secventarea Și durata TE adjuvant au evoluat de-a lungul timpului, iar deciziile cu privire la ET adjuvant sunt acum individualizate pentru:

1) Riscul pacientului de recidivă a bolii,
2) Efectele secundare
3) Un număr limitat de factori tumorali care pot afecta alegerea tratamentului.

Rolul IA, cu abordări diferite (monoterapia versus tratament secvential), a fost evaluat la pacienții cu EBC în mai multe studii randomizate. Mai multe studii au evaluat beneficiul terapiei standard în funcție de riscul de recidivă al pacienților. Rezultatele acestor studii au contestat standardul anterior al unei cure de cinci ani de tamoxifen în monoterapie și au remarcat că, în ciuda câștigurilor obtinute cu AI, multe recidive nu sunt prevenite, în special pentru acei pacienți cu risc crescut de recidivă.

Aproximativ 40% dintre toti pacienții cu cancer de sân experimentează recidivă de-a lungul vieții. Dintre femeile diagnosticate cu HR+ EBC (stadiile 1-IIIC), aproximativ 20-30% prezintă recidivă, adesea cu metastaze la distanță incurabile. Deși mulți pacienți cu cancer de sân HR+, HER2- cu terapiile standard disponibile în prezent nu va prezenta recidivă, până la 20% dintre pacienți pot avea recidivă în primii zece ani, adesea cu metastaze la distanță, moment în care boala este incurabilă. Acest risc de recidivă este observat a fi mai pronunțat la pacienții cu caracteristici clinice și/sau patologice de risc ridicat, atingând un vârf în primii doi ani.

Riscul de prima recidivă după tratamentul primar al cancerului de sân



Source: Cheng et al. 2012

În ciuda faptului că standardul actual de îngrijire este de a trata cancerul mamar incipient cu intenție curativă, aproximativ 20-30% dintre pacienții cu HR+ EBC (stadiile 1-IIIC) prezintă încă recidivă și, mai des, cu metastaze la distanță. Prevenirea recidivei la pacienții cu risc ridicat rămâne o provocare și prezintă o oportunitate ca agenți noi vizați, cum ar fi abemaciclib, să fie utilizați în combinație cu ET adjuvant pentru a reduce recurentă bolii invazive și mortalitatea ulterioară asociată cu recurența bolii.

Aprobat în cancerul de sân HR+, HER2· avansat sau metastatic, abemaciclib este acum primul și singurul inhibitor CDK4 & 6 care reduce semnificativ riscul de recidivă la pacienții cu EBC cu risc ridicat.

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

Obiectivul principal pentru IDFS în **monarhE a fost indeplinlt la analiza intermediară 2 (Al2), demonstrând o îmbunatățire semnificativă statistic (p=0,0096) în IDFS cu abemaciclib plus ET versus ET slngur.**

Eflcacltate si siguranti clinică

Studiul de faza 3 randomizat monarchE: Verzenios in asociere cu tratament hormonal

Eficacitatea și siguranța Verzenios în asociere cu terapia hormonală adjuvantă au fost evaluate în cadrul studiului MonarchE, un studiu de fază 3, randomizat, deschis, efectuat la femei și barbali cu cancer mamar incipient HR pozitiv, HER2 negativ, cu ganglioni limfatici pozitivi, care prezintă risc înalt de recidivă. Riscul înalt de recidivă a fost definit pe baza unor caracteristici clinice și anatomo-patologice: fie ≥ 4 pALN (ganglioni limfatici axilari pozitivi), fie 1-3 pALN și cel puțin unul dintre criteriile următoare: dimensiune a tumorii ≥ 5 cm sau tumora de grad histologic 3.

Au fost randomizați, în total, 5637 de pacienți în raport de 1:1 pentru a li se administra timp de 2 ani fie Verzenios în doza de 150 mg de două ori pe zi în asociere cu tratamentul hormonal standard selectat de medic, fie tratamentul hormonal standard în monoterapie. Randomizarea a fost stratificată în funcție de chimioterapia administrată anterior, statusul de menopauza și regiunea geografică. Barbații au fost încadrați în categoria postmenopauză. Pacienții finalizaseră un tratament locoregional cu intenție curativă (asociat sau nu cu chimoterapie neoadjuvantă sau adjuvantă). Pacienții trebuia să se fi recuperat de pe urma efectelor adverse acute ale oricărei chimioterapii sau radioterapii administrate anterior. A fost prevazută o perioadă de washout prealabilă randomizării de 21 de zile după chimioterapie și de 14 zile după radioterapie. A fost permisă includerea pacienților care au primit pana la 12 saptamani de tratament hormonal adjuvant inainte de randomizare. Tratamentul adjuvant cu fulvestrant nu a fost acceptat ca tratament hormonal standard. Au fost eligibili pentru participare pacienții cu Status de Performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 sau 1. Pacienții cu ETV în antecedente au fost excluși din studiu. După finalizarea perioadei de tratament din studiu, pacienții din ambele brațe de tratament au continuat să primească tratament hormonal adjuvant pe o perioadă cumulată de minimum 5 ani și maximum 10 ani, dacă s-a considerat adecvat din punct de vedere medical. Agoniștii LHRH au fost administrați femeilor aflate în pre- și perimenopauză, precum și bărbaților, în situațiile în care a fost indicat clinic.

Dintre cei 5637 de pacienți randomizați, 5120 au fost înrolați în Cohorta 1, reprezentând 91 % din populația în intenție-de-tratament. Caracteristicile demografice și caracteristicile tumorale inițiale ale pacienților au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a pacienților înrołali a fost de aproximativ 51 de ani (intervalul 22-89 ani), 15 % dintre pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau peste, 99 % au fost femei, 71 % au fost de rasă caucaziană, 24 % de rasă mongoloidă și 5 % de alte rase. Patruzeci și trei de procente dintre pacienți se aflau în pre- sau perimenopauză. Cei mai mulți dintre pacienți primiseră anterior chimioterapie (36 %, neoadjuvantă, 62 % adjuvantă) și radioterapie (95 %). Tratamentul hormonal inițial care

fusese administrat pacienților a inclus letrozol (39 %), tamoxifen (31%), anastrozol (22 %) sau exemestan (8 %).

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienți au avut 4 sau mai mulți ganglioni limfatici pozitivi, 41 % au avut tumori de gradul 3, 24 % au avut tumori cu dimensiunea de ≥ 5 cm la efectuarea intervenției chirurgicale.

Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea fără boală invazivă (invasive disease-free survival, IOFS), definită prin intervalul de timp de la randomizare până la primul eveniment de recidiva ipsilaterală a tumorii mamare invazive, recidivă regională a cancerului mamar invaziv, recidivă la distanță, recidivă contralaterală a cancerului mamar invaziv, apariția unui al doilea cancer primar invaziv non-mamar sau până la decesul de orice cauză. Principalul criteriu secundar de evaluare a fost supraviețuirea fără recidive la distanță (distant relapse free survival, DRFS), definită prin intervalul de timp de la randomizare până la prima recidivă la distanță sau pana la decesul de orice cauză.

Obiectivul principal al studiului a fost atins la momentul efectuării analizei intermediare preplanificate (data limită pentru colectarea datelor: 16 martie 2020), cu o perioadă mediană de urmărire de 15,5 luni. A fost observată o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a IDFS la pacienții tratați cu Verzenios în asociere cu tratament hormonal, comparativ cu pacienții care au primit exclusiv tratament hormonal (indice de rise *[hazard ratio,* HR) = 0,747, și 95 % [0,598, 0,932], p = 0,0096). Beneficiul a fost observat în toate subgrupurile definite în funcție de regiunea geografică, statusul de menopauză și chimioterapia administrată anterior.

În cadrul unei analize ulterioare (data limită pentru colectarea datetor: 01 aprilie 2021), 91 % dintre pacienți finalizaseră perioada de 2 ani de tratament de studiu, durata mediană de urmărire fiind de 27,7 luni. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt rezumate mai jos.

Studiul monarchE: Rezumatul datelor cu privire la eficacitate (populația în intenție de tratament)

	Verzenios plus tratament hormonal N = 2555	Tratament hormonal în monoterapie N = 2565
Supraviețuirea fără boală invazivă (IDFS)		
Numărul pacienților cu eveniment (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Indice de risc (II 95 %) și valoare p	0,680 (0,572, 0,808), p < 0,0001	
IDFS la 24 luni (%, II 95 %)	92,6 (91,4, 93,5)	89,6 (88,3, 90,8)
Sujpraviețuirea fără recidive la distanță (DRFS)		
Numărul pacienților cu un eveniment (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Indice de risc (II 95 %)	0,669 (0,554, 0,809)	
DRFS la 24 luni (%, II 95 %)	94,1 (93,0, 95,0)	91,2 (90,0, 92,3)

Abreviere: II = interval de încredere
Data limită pentru colectarea datelor: 01 aprilie 2021

2.2. Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul cu DCI Abemaciclib este compensat în regim 100% în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, în Programul Național de Oncologie.*

2.3. Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Deținătorul autorizației de punere pe piața a declarat pe proprie răspundere ca medicamentul cu DCI Abemaciclib și DC Verzenios este compensat pe indicația menționată la punctul 1.9 în următoarele state membre Austria, Cipru, Grecia, Germania, Polonia, Suedia, Marea Britanie și Ungaria.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Abemaciclib** întrunește condiţiile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu ***DCI ABEMACICLIBUM și DC VERZENIOS*** pentru indicația: *„Verzenios este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază **ca tratament hormonal inițial**”.*

Raport finalizat in data de: 06.07.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu