



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ALPELISIB

INDICAȚIE: *Piqray este indicat în asociere cu fulvestrant pentru tratarea femeilor aflate în postmenopauză și a bărbaților cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma administrării unui tratament endocrin în monoterapie*

Data depunerii dosarului

01.07.2021

Numărul dosarului

12065

PUNCTAJ: 65 de puncte



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Alpelisib

1.2.1. DC: Piqray 50 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Piqray 150 mg comprimate filmate

1.2.3. DC: Piqray 200 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XX65

1.4. Data primei autorizări: 27 iulie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	50 mg; 150 mg; 200 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Piqray 150 mg comprimate filmate	cutie cu blist.PVC/ PCTFE/ AL x 56 comprimate
Mărimea ambalajului pentru Piqray 200 mg comprimate filmate	cutie cu blist.PVC/ PCTFE/ AL x 28 comprimate
Mărimea ambalajului pentru Piqray 50+200 mg comprimate filmate	cutie cu blist.PVC/ PCTFE/ AL x 56 comprimate filmate (28 a 50 mg și 28 a 200 mg)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 22.08.2022

Piqray 150 mg comprimate filmate

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	17086,01 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	305,10 lei

Piqray 200 mg comprimate filmate

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	17086,01 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	610,21 lei



Piqray 50 + 200 mg comprimate filmate

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	17086,01 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Piqray 50 mg comprimate filmate, Piqray 150 mg comprimate filmate și Piqray 200 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Piqray este indicat în asociere cu fulvestrant pentru tratarea femeilor aflate în postmenopauză și a bărbaților cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma administrării unui tratament endocrin în monoterapie.	Doza recomandată este de 300 mg alpelisib (2 x 150 mg comprimate filmate), administrată o dată pe zi, în mod continuu. Piqray trebuie administrat imediat după masă, la aproximativ aceeași oră din zi. Doza zilnică maximă recomandată de Piqray este de 300 mg. Piqray trebuie administrat în asociere cu fulvestrant. Doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15 și 29, și, ulterior, o dată pe lună.	Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficiu clinic sau până la apariția toxicității inacceptabile

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Există date limitate la pacienții cu vârsta de ≥75 ani și, mai ales, la cei cu vârsta de ≥85 ani.

Insuficiență renală: Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există experiență privind administrarea Piqray la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică: Pe baza unui studiu privind insuficiența hepatică, efectuat la subiecți fără cancer cu disfuncție hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasa Child-Pugh A, B sau C).

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

2. PRECIZĂRI DETM

Acest raport a fost întocmit ca urmare a recomandării Comisiei pentru soluționarea Contestațiilor, conform procesului verbal încheiat în data de 19.07.2022, document disponibil pe site-ul ANMDMR la următoarea adresă electronică: https://www.anm.ro/_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--Alpelisib-Piqray.pdf.

Concluzia comisiei, conform procesului verbal publicat, este redată în cele ce urmează:

„Comisia de soluționare a contestațiilor a admis contestația DAPP privind Alpelisib.

Comisia a dispus evaluarea pe tabelul 4 utilizând comparatorul relevant și a menționat că acest lucru nu trebuie să devină o practică. A recomandat DETM stabilirea în mod clar la următoarea actualizare a O.M.S. nr.



861/2014 semnificația completării documentației (informații depuse exclusiv pentru documentația depusă inițial) și încadrarea din start a medicamentului spre evaluare.,,

3.1. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ALPELISIB ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Din declarația pe propria răspundere a solicitantului reiese că medicamentul cu DCI Alpelisib este rambursat în 8 state membre ale UE, conform tabelului de mai jos.

Tabel nr. 1 : Rambursarea medicamentului Piqray în statele membre UE

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condițiile de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1	Austria	Da	100%	Rambursare alternativă
2	Luxemburg	Da	100%	-
3	Olanda	Da	100%	-
4	Slovenia	Da	100%	-
5	Suedia	Da		
6	Italia	Da		
7	Spania	Da		
8.	Croația	Da		

3.2. DCI-URI NOI PENTRU CARE SOLICITANTUL PREZINTĂ AUTORIZAȚIA DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR/FINAL CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a depus în dosar autorizația studiului clinic CBYL719C2301 având titlul „*SOLAR-1: A phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment*”, și numărul EUDRA-CT: 2015-000340-42, **studiu pentru care compania a furnizat raportul intermediar. Raportul final al studiului, conform declarației solicitantului, nu este încă disponibil, data estimată pentru finalizarea studiului fiind 8 iunie 2023.**

Autorizația de studiu clinic emisă de către ANMDMR în anul 2016 a inclus un număr de 6 centre de investigație clinică.

Studiul antementionat reprezintă studiul pivot care a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului cu DCI Alpelisib, conform raportului de evaluare a medicamentului cu DC Piqray publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului EMA/CHMP/321881/2020.

9 pacienți români au participat la studiu, însă 32 de pacienți au fost evaluați (“all screened subjects”) în vederea înrolării în studiu, conform informațiilor furnizate de către compania care a depus dosarul pentru evaluare.

Pacienții eligibili au provenit din 33 de țări, fiind înrolați în 275 de centre de investigație, conform raportului de evaluare european.

Design-ul studiului este redat în figura următoare.

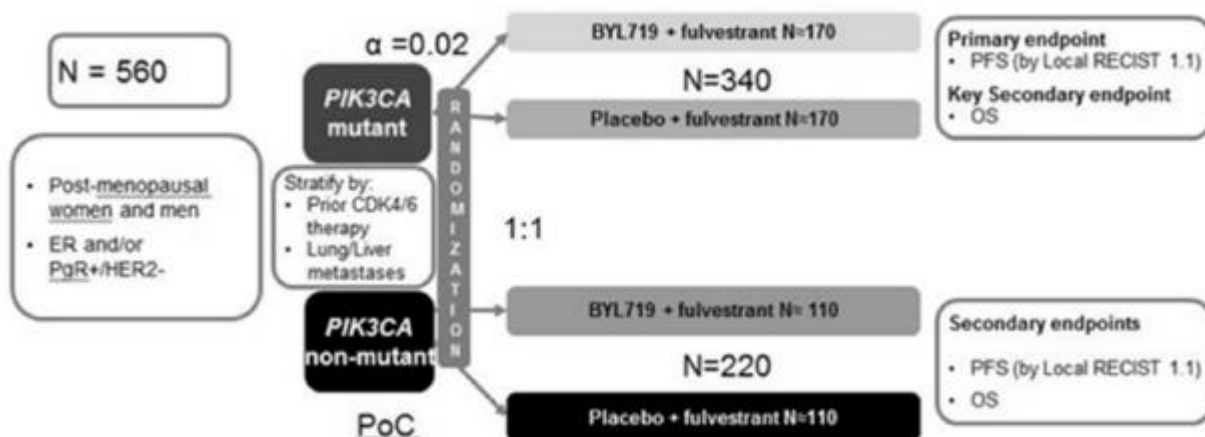


Figura 1: Design-ul studiului CBYL719C2301 prezentat succint

Extras din raportul EMA/CHMP/321881/2020

Acest studiu a inclus patru faze:

- faza de screening (35 de zile),
- faza de tratament randomizat,
- faza de monitorizare a siguranței și eficacității post-tratament,
- faza de monitorizare a supraviețuirii post-tratament.

Obiectivul principal al studiului a fost reprezentat de demonstrarea superiorității terapiei asociate alpelisib și fulvestrant, față de terapia asociată placebo și fulvestrant în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS).

Obiectivul secundar al studiului a fost reprezentat de determinarea impactului terapiei cu alpelisib și fulvestrant, comparativ cu placebo și fulvestrant asupra supraviețuirii globale.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de determinarea supraviețuirii fără progresie a bolii (PFS) la pacienții cu mutație PIK3CA (cohorta 1) evaluată de către investigatori.

Acest parametru a fost definit prin perioada dintre data randomizării și data fie a observării progresiei bolii evaluată de către investigatori fie a decesului pacientului (indiferent de cauză).

Analiza primară a fost efectuată pe baza evaluării radiologice în conformitate cu criteriile RECIST 1.1.

Populația de pacienți randomizați (populație SAF, cu analiză de set complet) a fost analizată în vederea determinării criteriului principal de evaluare.

Criteriul secundar de evaluare ierarhizat a fost reprezentat de determinarea supraviețuirii globale în prima cohortă de pacienți (cu mutație PIK3CA).

Supraviețuirea globală a fost definită ca fiind perioada dintre data randomizării și data decesului pacientului (indiferent de cauză).

Principalele criterii secundare de evaluare non-ierarhizate:

- supraviețuirea fără progresie (PFS) în cohorta 2 de pacienți (fără mutație PIK3CA) evaluată de investigatori;
- supraviețuirea globală (OS) în cohorta 2 de pacienți (fără mutație PIK3CA);
- rata de răspuns obiectiv (ORR) în cele 2 cohorte evaluată de investigatori și definită ca fiind proporția de pacienți care obțin un răspuns complet sau parțial în timpul tratamentului;
- rata beneficiului clinic în cohortele 1 și 2 evaluată de către investigatori și definită prin proporția de pacienți care obțin un răspuns complet, parțial sau pentru care boala a fost considerată a fi stabilă, timp de cel puțin 24 de săptămâni;
- timpul până la deteriorarea definitivă a scorului de performanță ECOG în cohortele 1 și 2;
- toleranța la terapie evaluată în special prin natura, frecvența și severitatea evenimentelor adverse (AE) și a anomaliilor biologice, conform clasificării CTCAE 4.03;
- evoluția calității vieții în cohortele 1 și 2 evaluată în funcție de timpul până la o deteriorare de 10% și prin variația scorurilor față de perioada inițială, determinată pe baza secțiunilor din chestionar validate specific pentru cancer QLQ-C3015;

Principalele criteriile de includere în studiu au fost:

- pacienți cu vârsta ≥ 18 ani;
- pacienți pentru care furnizarea de țesut tumoral adecvat pentru analiza stării mutaționale a PIK3CA nu a reprezentat un impediment;
- paciente aflate în post-menopauză, postmenopauza fiind definită printr-una din următoarele:
 - ooforectomie bilaterală prealabilă;
 - vârsta ≥ 60 de ani;
 - vârsta < 60 și amenoree timp de 12 sau mai multe luni în absența chimioterapiei, tamoxifenului, toremifenului sau supresiei ovariene și a hormonului foliculostimulant (FSH) respectiv a nivelurilor de estradiol aferente perioadei de postmenopauză considerate în limite normale;
- dovezi radiologice sau obiective ale recidivei sau progresiei bolii în timpul sau după terapia cu inhibitori de aromatază;
- diagnosticul confirmat histologic și/sau citologic de cancer de sân receptor estrogen pozitiv și/sau receptor progesteron pozitiv;
- prezența de leziuni măsurabile, respectiv
 - ✓ cel puțin o leziune măsurabilă conform criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) 1.1, sau
 - ✓ în absența unei leziuni măsurabile, prezența a cel puțin unei leziuni osoase predominant litice;
- stadiu avansat de cancer mamar (recurent locoregional, care nu poate fi tratat curativ sau metastatic);
- status de performanță ECOG cu valori de 0 sau 1;
- parametri biologici în limite normale.



Principalele criterii de non-includere în studiu au fost reprezentate de:

- diagnostic de cancer mamar de tip inflamator la screening
- criză viscerală prezentă sau existența oricărei afecțiuni care contraindică administrarea de terapie endocrină;
- chimioterapie administrată anterior sau administrare concomitentă de alte medicamente anticanceroase;
- hipersensibilitate cunoscută la alpelisib sau fulvestrant sau la oricare dintre excipienții celor 2 medicamente;
- intervenție chirurgicală cu 14 zile înainte de ziua de administrare a medicației de studiu;
- gradul de toxicitate ≤ 1 persistent determinat de terapiile anterioare anticanceroase apreciat conform NCI CTCAE versiunea 4.03;
- scor Child-Pugh B sau C;
- radioterapie administrată ≤ 4 săptămâni sau iradiere de câmp limitată ≤ 2 săptămâni efectuată în scop paliativ înainte de randomizare, cu persistența gradului 1 de toxicitate sau a gradelor mai mari de toxicitate asociate cu radioterapia și/sau iradierea a $\geq 25\%$ din măduva osoasă;
- prezența unei afecțiuni maligne sau existența antecedentelor de afecțiune malignă cu excepția carcinomului cu celule bazale sau scuamoase tratat adecvat, a cancerului de piele non-melanomatos sau cancer de col uterin rezecat curativ;
- prezența afectării sistemului nervos central (SNC);
- diabet zaharat de tip I sau de tip 2 necontrolat având confirmare paraclinică;
- prezența unei afecțiuni gastro-interstinale care ar putea modifica semnificativ absorbția medicamentelor administrate în studiu;
- istoric de infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV);
- orice altă afecțiune concomitentă severă și/sau necontrolată terapeutic care ar putea reprezenta o contraindicație de înrolare a pacientului la studiul clinic;
- diagnostic de pneumonită documentată;
- existența unei boli cardiace necontrolate semnificativ clinic și/sau evenimente cardiace recente.

Administrarea tratamentului de studiu s-a făcut în regim randomizat. Alocarea pacienților la unul dintre următoarele 2 brațe de tratament s-a făcut în raport 1:1:

1. Alpelisib + fulvestrant

Alpelisib 300 mg administrat oral 1 dată/zi + Fulvestrant 500 mg administrat i.m. în zilele 1 și 15 ale ciclului 1 și în ziua 1 (± 3 zile) a următoarelor cicluri de 28 de zile

2. Placebo +fulvestrant

Placebo administrat oral 1 dată/zi + Fulvestrant 500 mg administrat i.m. în zilele 1 și 15 ale ciclului 1 și în ziua 1 (± 3 zile) a următoarelor cicluri de 28 de zile

Nu a fost permisă trecerea de pe brațul cu placebo pe brațul cu alpelisib.

572 de pacienți au fost înrolați și distribuiți în două cohorte:

- 341 de pacienți au fost incluși în cohorta „cu mutație PIK3CA” și
- 231 în cohorta fără mutație PIK3CA.

Pacienții au fost distribuiți către grupurile de tratament, respectiv:

- pentru cohorta „cu mutație PIK3CA”:
 - 169 în grupul alpelisib + fulvestrant
 - 172 în grupul placebo + fulvestrant
- pentru cohorta „fără mutație PIK3CA”
 - 115 în grupul alpelisib + fulvestrant
 - 116 în grupul placebo + fulvestrant.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de:

- prezența metastazelor pulmonare și/sau hepatice și
- tratamentul anterior cu inhibitor(i) CDK4/6.

Caracteristicile pacienților incluși în studiu sunt detaliate în tabelul următor.

În cele ce urmează sunt prezentate detalii preluate din raportul francez publicat pe site-ul HAS privind studiul SOLAR-1 și rezultatele obținute.

Tabel nr. 2: Caracteristicile pacienților din cohorta cu mutația PIK3CA

	Cohorta cu mutația PIK3CA		
	Alpelisib + fulvestrant (N=169)	Placebo + fulvestrant (N=172)	Total (N=341)
Caracteristici demografice			
Vârsta (ani)			
Media	62,7	64,0	63,3
Mediana	63,0	64,0	63,0
Deviație standard	10,22	9,99	10,11
Clasificare pe grupe de vârstă, n (%)			
18-65 ani			
65-<85 ani	95 (56,2)	89 (51,7)	184 (54,0)
≥ 85 ani	73 (43,2)	80 (46,5)	153 (44,9)
	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,2)
Gen, n (%)			
femei	168 (99,4)	172 (100)	340 (99,7)
bărbați	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Tip, n (%)			
Caucazieni	117 (69,2)	109 (63,4)	226 (66,3)



Asiatici	34 (20,1)	40 (23,3)	74 (21,7)
Africani/Afro-americieni	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,2)
Americani	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
Alte tipuri	8 (4,7)	10 (5,8)	18 (5,3)
Tip nespecificat	8 (4,7)	8 (4,7)	16 (4,7)
Scorul de performanță ECOG, n (%)			
0	112 (66,3)	113 (65,7)	225 (66,0)
1	56 (33,1)	58 (33,7)	114 (33,4)
Absent	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Caracteristici clinice			
Localizarea cancerului primar, n (%)			
Sân	169 (100)	172 (100)	341 (100)
Histologie/citologie a tumorii, n (%)			
Carcinom ductal, invasiv	115 (68,0)	98 (57,0)	213 (62,5)
Carcinom lobular invasiv	22 (13,0)	26 (15,1)	48 (14,1)
Adenocarcinom	15 (8,9)	24 (14,0)	39 (11,4)
Alte tipuri histologice	17 (10,0)	18 (10,5)	35 (10,3)
Nu se aplică	0	6 (3,5)	6 (1,7)
Stadiul bolii, n (%)			
III	1 (0,6)	7 (4,1)	8 (2,3)
IV	168 (99,4)	165 (95,9)	333 (97,7)
Perioada de timp de la cea mai recentă recidivă/progresie când ultimul tratament a fost neoadjuvant, luni			
n	79	78	157
Media	1,8	1,8	1,8
Mediana	1,6	1,6	1,6
Deviația standard	1,22	1,27	1,24
Perioada de timp de la cea mai recentă recidivă/progresie când ultimul tratament administrat a fost pentru boala avansată, luni			
n	89	92	181
Media	1,8	1,8	1,8
Mediana	1,4	1,6	1,5
Deviația standard	1,23	0,92	1,08
Localizarea metastazelor, n (%)			
Os	131 (77,5)	121 (70,3)	252 (73,9)
Fără altă localizare	42 (24,9)	35 (20,3)	77 (22,6)
Viscere	93 (55,0)	100 (58,1)	193 (56,6)
Plămân	57 (33,7)	68 (39,5)	125 (36,7)
Ficat	49 (29,0)	54 (31,4)	103 (30,2)
Altele	3 (1,8)	1 (0,6)	4 (1,2)
Ganglioni limfatici	56 (33,1)	65 (37,8)	121 (35,5)
Piele	4 (2,4)	6 (3,5)	10 (2,9)
Sân	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,2)
SNC	0	2 (1,2)	2 (0,6)
Altele	25 (14,8)	18 (10,5)	43 (12,6)
Niciuna	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Numărul localizărilor metastatice, n (%)			

0	0	1 (0,6)	1 (0,3)
1	63 (37,3)	52 (30,2)	115 (33,7)
2	58 (34,3)	60 (34,9)	118 (34,6)
3	24 (14,2)	42 (24,4)	66 (19,4)
4	19 (11,2)	10 (5,8)	29 (8,5)
≥ 5	5 (3,0)	7 (4,1)	12 (3,5)
Status pentru receptorul HER2, n (%)			
Negativ	169 (100)	172 (100)	341 (100)
Status pentru receptori hormonal, n (%)			
ER+	167 (98,8)	172 (100)	339 (99,4)
PgR+	120 (71,0)	132 (76,7)	252 (73,9)
ER+ și/sau PgR+	169 (100)	172 (100)	341 (100)
ER+ și PgR+	118 (68,8)	132 (76,7)	250 (73,3)
Criterii de stratificare, n (%)			
Metastaze pulmonare și/sau hepatice	84 (49,7)	86 (50,0)	170 (49,9)
Tratament anterior cu un inhibitor CDK4/6	9 (5,3)	11 (6,4)	20 (5,9)
Tratamente antineoplazice anterioare			
Terapie antineoplazică anterioară, n (%)			
Orice tip	169 (100)	172 (100)	341 (100)
Intervenție chirurgicală	147 (87,0)	151 (87,8)	298 (87,4)
Radioterapie	118 (69,8)	128 (74,4)	246 (72,1)
Chimioterapie	101 (59,8)	107 (62,2)	208 (61,0)
Adjuvant	78 (46,2)	86 (50,0)	164 (48,1)
Neo-adjuvant	25 (14,8)	29 (16,9)	54 (15,8)
Terapeutic	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Alt tratament medicamentos	125 (74,0)	126 (73,3)	251 (73,6)
Adjuvant	4 (2,4)	3 (1,7)	7 (2,1)
Neo-adjuvant	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Paliativ	81 (47,9)	83 (48,3)	164 (48,1)
Ultimul tratament antineoplazic, n (%)			
Chimioterapie	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Tratamentul hormonal	116 (68,6)	115 (66,9)	231 (67,7)
Terapie țintită	5 (3,0)	4 (2,3)	9 (2,6)
Radioterapie	45 (26,6)	43 (25,0)	88 (25,8)
Intervenție chirurgicală	9 (5,3)	14 (8,1)	23 (6,7)
Altele	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (0,9)
Ultimul tratament antineoplazic, n (%)			
Adjuvant	75 (44,4)	73 (42,4)	148 (43,4)
Paliativ	24 (14,2)	25 (14,5)	49 (14,4)
Terapeutic	62 (36,7)	60 (34,9)	122 (35,8)
Nu se aplică	9 (5,3)	14 (8,1)	23 (6,7)
Altele	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Ultima terapie hormonală primită, n (%)			
inhibitor de aromatază	165 (97,6)	168 (97,7)	333 (97,7)
Letrozol	99 (58,6)	94 (54,7)	193 (56,6)
Anastrozol	54 (32,0)	65 (37,8)	119 (34,9)

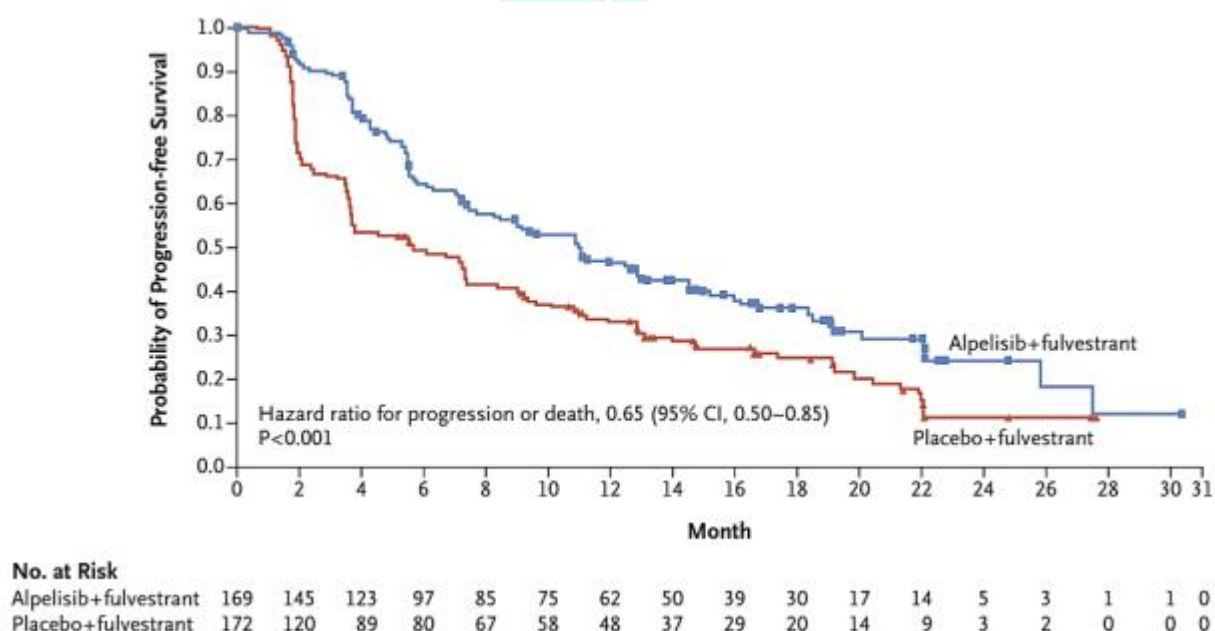
Exemestan	20 (11,8)	19 (11,0)	39 (11,4)
Terapie antiestrogenică	25 (14,8)	29 (16,9)	54 (15,8)
Tamoxifen	23 (13,6)	29 (16,9)	52 (15,2)
Fulvestrant	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Altele	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Status hormonal, n (%)			
Rezistența primară	23 (13,6)	22 (12,8)	45 (13,2)
Rezistența secundară	120 (71,0)	127 (73,8)	247 (72,4)
Sensibilitate	20 (11,8)	19 (11,0)	39 (11,4)

Rezultatele privind criteriul principal de evaluare: Supraviețuirea fără progresia bolii în cohorta cu mutație PIK3CA

La data centralizării datelor din 12 iunie 2018, corespunzătoare analizei principale a SFP și primei analize intermediare a SG, durata mediană a monitorizării a fost de 20,2 luni în grupul tratat cu alpelisib + fulvestrant și de 19,9 luni în grupul placebo + fulvestrant.

Mediana supraviețuirii fără progresie a bolii a fost de 11,0 luni în grupul tratat cu alpelisib + fulvestrant față de 5,7 luni în grupul cu fulvestrant și placebo, rezultând un câștig absolut de 5,3 luni în favoarea grupului alpelisib (HR=0,65 [0,50; 0,85] p=0,00065).

Figura 2. Studiul SOLAR-1 – Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii în cohorta cu mutație PIK3CA (rezultat obținut prin centralizarea datelor din 12 iunie 2018)



Rezultatele analizei datelor de supraviețuire fără progresie a bolii, efectuată pe un eșantion format din 50% dintre pacienții din cohorta „cu mutație PIK3CA”, au fost în concordanță cu rezultatele analizei principale, fiind evidențiată o reducere a riscului de progresie sau deces de 52% în favoarea grupului alpelisib + fulvestrant (HR=0,48; 95% CI [0,32; 0,71]), conform evaluării efectuate de către comitetul central independent de revizuire a datelor.

Rezultatele privind criteriul secundar de evaluare ierarhizat Supraviețuirea globală

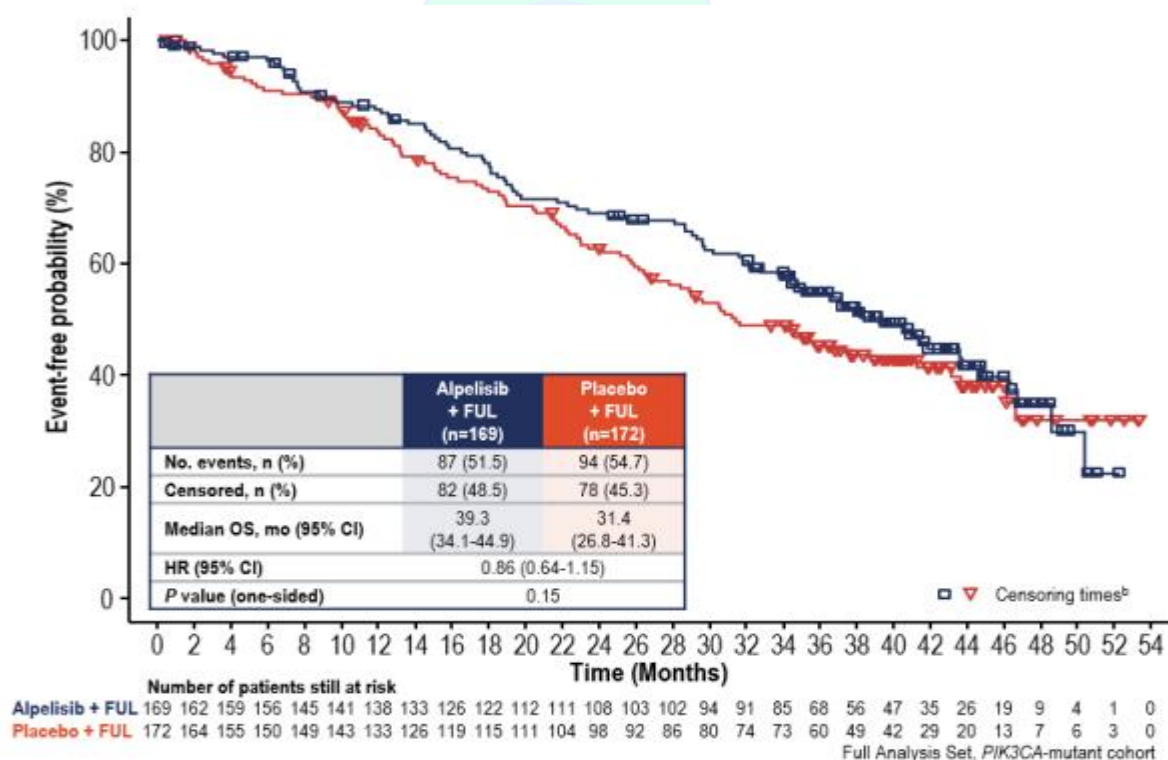
Rezultatele celei de-a doua analize intermediare, obținute după o perioadă de monitorizare de 35,6 luni, având la bază datele centralizate din 30 septembrie 2019 nu au evidențiat nicio diferență statistică între cele 2 grupuri de tratament: 40,6 luni în grupul tratat cu alpelisib + fulvestrant versus 31,2 luni în grupul tratat cu fulvestrant și placebo ; HR = 0,77 [0,56 ; 1,06], NS.

După o monitorizare mediană de 42,4 luni, având la bază datele centralizate din 23 aprilie 2020, analiza finală efectuată a evidențiat un număr de 181 de decese: 87 în grupul alpelisib + fulvestrant și 94 în grupul placebo + fulvestrant).

Mediana supraviețuirii globale a fost de 39,3 luni (IC 95% [34,1; 44,9]) în grupul tratat cu alpelisib + fulvestrant și de 31,4 luni (IC 95% [26,8; 41,3]) în grupul tratat cu placebo + fulvestrant, rezultând absența unei diferențe semnificative între cele două grupuri de tratament; HR=0,86; 95% CI [0,64; 1,15]; NS.

Rezultatele obținute în privința criteriului secundar de evaluare ierarhizat sunt prezentate în figura următoare.

Figura 3. Studiul SOLAR-1 – Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală în cohorta cu mutație PIK3CA (cu datele centralizate din data de 23 aprilie 2020 - analiza finală)



Rezultatele privind criteriile secundare de evaluare non-ierarhizate au fost considerate incerte de către experții francezi (HAS) datorită absenței unei metode de gestionare a inflației riscului alfa legată de multiplicitatea utilizării testelor. Aceste rezultate privesc ca fiind exploratorii de către evaluatorii francezi, au sugerat:

- o rată obiectivă de răspuns de 26,6% în grupul alpelisib + fulvestrant și de 12,8% în grupul fulvestrant + placebo;
- o mediană a timpului de deteriorare definitivă a scorului de performanță ECOG de 26,3 luni în grupul alpelisib + fulvestrant; valoare neatinsă în grupul fulvestrant+placebo;
- o mediană a supraviețuirii fără progresie a bolii după următoarea linie de tratament de 22,8 luni în grupul alpelisib + fulvestrant și de 18,5 luni în grupul placebo + fulvestrant.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI ESMO 2021 PRIVIND MANAGEMENTUL CANCERULUI MAMAR LOCAL AVANSAT SAU METASTATIC

Recomandările prezentate în ghidul de tratament al cancerului de sân metastatic emis de către Societatea Europeană de Oncologie în anul 2021 și aflat în vigoare la data redactării acestui raport, pentru pacienții cu HER 2 negativ și receptori hormonalni pozitivi, sunt următoarele:

- prima linie de tratament
 - ✓ inhibitor CDK4/6 + terapie endocrină = standard de tratament
 - ✓ monoterapie endocrină = standard de tratament pentru un grup limitat de pacienți, care asociază comorbidități sau prezintă un status de performanță care exclude administrarea de inhibitor CDK4/6 în asociere cu alte medicamente
- a doua linie de tratament
 - ✓ alpelisib + fulvestrant pentru pacienții care prezintă mutația PIK3CA
 - ✓ everolimus + exemestan
 - ✓ tamoxifen + everolimus
 - ✓ fulvestrant + everolimus
 - ✓ olaparib sau talazoparib pentru pacienții care prezintă mutația BRCA1/2 mutations
 - ✓ administrarea a cel puțin 2 linii de terapie endocrină, înainte de utilizarea chimioterapiei
 - ✓ chimioterapie, pentru pacienții cu insuficiență de organe
- liniii ulterioare de tratament
 - ✓ terapie endocrină, alta decât cea utilizată anterior
 - ✓ chimioterapie, pentru pacienții cu rezistență la terapia endocrină
 - ✓ monochimioterapie secvențială este de preferat
 - ✓ monochimioterapie include: antracicline, taxani, capecitabină, eribulin, vinorelbină, săruri de platină, etc.
 - ✓ readministrare de antracicline sau taxani: este preferată administrarea de antracicline-lipozomale sau de paclitaxel legat de albumină
 - ✓ taxani + bevacizumab

✓ capecitabină + bevacizumab.

Inhibitorii CDK4/6 sunt considerați eficienți în cancerul de sân metastatic de novo sau recurent, în cazurile de rezistență endocrină primară sau secundară, la femeile aflate în postmenopauză sau în premenopauză și la bărbați (cu un agonist LH-RH).

Pentru pacienții care nu au recidivat la un inhibitor de aromatază (AI) sau în decurs de 12 luni de la întreruperea administrării AI adjuvant, se recomandă administrarea terapiei asociate dintre CDK4/6 și AI.

Pentru pacienții care au recidivat la terapia cu un inhibitor de aromatază (AI) sau în decurs de 12 luni de la oprirea AI adjuvant, se recomandă utilizarea terapiei asociate CDK4/6 și fulvestrant.

La pacienții care au necesitat chimioterapie de primă linie din cauza insuficienței de organ iminente sau care nu au avut acces la un inhibitor CDK4/6 ca terapie de primă linie, se recomandă utilizarea terapiei endocrine asociată cu un inhibitor CDK4/6 ca terapie ulterioară în cazurile de boală progresivă.

În general, în funcție de recomandarea medicului, terapia endocrină de întreținere (agent unic) administrată după chimioterapie poate reprezenta o opțiune pentru pacienții care prezintă o stare generală considerată a fi stabilă dpdv clinic.

Referitor la studiul SOLAR-1, de fază III, randomizat, controlat cu placebo, în ghidul ESMO sunt prezentate următoarele aspecte:

- în cohorta cu mutație PIK3CA, alpelisib a oferit un beneficiu în privința PFS de 11,0 față de 5,7 luni [rata de hazard (HR) pentru progresie sau deces 0,65; Interval de încredere (IC) 95% 0,50-0,85; $p < 0,001$];
- mediana SG a fost de 39,3 luni pentru alpelisib + fulvestrant și de 31,4 luni pentru placebo + fulvestrant (HR 0,86; $p = 0,15$).
- toxicitatea a fost crescută substanțial în brațul tratat cu alpelisib; dintre evenimentele adverse raportate, cele cu frecvență crescută au fost: hiperglicemia, erupții cutanate, toxicitate gastrointestinală (GI) (greață, vărsături, inapetență, diaree) și fatigabilitate, ceea ce a determinat reduceri ale dozei sau întreruperi temporare de administrare în cazul unui procent de aproximativ 70% dintre pacienți, iar pentru 25% dintre pacienți terapia de studiu nu a mai fost continuată, deși nu au fost observate noi semnale de siguranță la o monitorizare îndelungată.

Recomandările privind terapia cu alpelisib menționate în ghidul european au fost:

- pentru acest tratament este necesară o selecție foarte riguroasă a pacienților, având în vedere echilibrul dintre eficacitate și toxicitate, luând în considerare comorbiditățile, în special diabetul preexistent și nivelurile inițiale ale hemoglobinei glicate (HbA1c);
- hiperglicemia determinată de terapia cu alpelisib apare precoce și poate fi dificil de gestionat; de aceea se recomandă colaborarea cu specialiștii diabetologi;
- administrarea de antihistaminice non-sedative pentru a preveni erupția cutanată la începutul terapiei este necesară; acestea pot fi întrerupte după 4-8 săptămâni, deoarece riscul de erupție cutanată este crescut în principal în primele 2 săptămâni de terapie;
- având în vedere profilul mai bun de eficacitate/toxicitate oferit de inhibitorii CDK4/6, tratamentul asociat alpelisib + terapie endocrină trebuie utilizat după administrarea în prealabil a tratamentului asociat inhibitor CDK4/6 + terapie endocrină. Deși doar 7% dintre pacienții din studiul SOLAR-1 au

fost expuși anterior la un inhibitor CDK4/6, studiul de fază II, BYLieve, a demonstrat eficacitatea alpelisibului asociat cu terapie endocrină (inhibitor de aromatază sau fulvestrant) după utilizarea inhibitorului CDK4/6.

Amintim că unele aspecte din RCP Piqray privind mecanismul de acțiune al medicamentului:

Alpelisib este un inhibitor al fosfatidilinozitol-3-kinazei, α -specific, de clasă I (PI3K α). Mutațiile care determină activarea funcției la nivelul genei care codifică subunitatea α catalitică a PI3K (PIK3CA) duc la activarea PI3K α și semnalizarea AKT, transformarea celulară și generarea de tumori la modelele in vitro și in vivo.

La nivelul liniilor celulare ale cancerului mamar, alpelisib a inhibat fosforilarea țintelor în aval de PI3K, inclusiv AKT, și a evidențiat activitate în liniile celulare în care se manifestă o mutație PIK3CA.

In vivo, alpelisib a inhibat calea de semnalizare a PI3K/AKT și a redus creșterea tumorală la modelele xenogrefă, inclusiv modele de cancer mamar. Inhibiția PI3K prin tratamentul cu alpelisib s-a dovedit a induce o creștere a transcrierii receptorilor de estrogen (ER) în celulele cancerului mamar.

Asocierea alpelisib cu fulvestrant a demonstrat o activitate antitumorală crescută, comparativ cu oricare dintre medicamente administrat în monoterapie la modelele xenogrefă derivate din linii celulare de cancer mamar, cu ER pozitivi, cu mutație PIK3CA.

Calea de semnalizare a PI3K/AKT este responsabilă de homeostazia glucozei și hiperglicemia este o reacție adversă anticipată a inhibiției PI3K la nivelul țintei.

5. COSTURILE TERAPIEI

Medicamentul comparator propus de către compania Novartis pentru tehnologia Piqray are DCI Palbociclibum și DC Ibrance 100 mg capsule, Ibrance 75 mg capsule și Ibrance 125 mg capsule.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, medicamentul cu DCI Palbociclibum este listat la poziția 121 în P3: Programul național de oncologie, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 04.07.2022, protocolul terapeutic a DCI Palbociclibum este:

„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 pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali 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: paciente cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib 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 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;
- vârstă 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 agoniști 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.,,

Având în vedere aceste aspecte precum și prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 30.07.2020, respectiv „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.,, **DETM consideră că medicamentul cu DCI Palbociclibum nu reprezintă comparator pentru tehnologia supusă acestei evaluări.**

Prin urmare, impactul bugetar aferent DCI Alpelisib nu poate fi estimat.

În cele ce urmează sunt prezentate succint cu titlu informativ aspecte din rapoartele internaționale ale agențiilor de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, Marea Britanie și Germania.

6. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

- cu titlu informativ -

6.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS- Haute Autorité de Santé

Conform raportului publicat pe site-ul HAS privind evaluarea medicamentului cu DCI Alpelisib și DC Piqray 50 mg comprimate filmate, Piqray 150 mg comprimate filmate, Piqray 200 mg comprimate filmate cu indicația menționată la punctul 1.9, datat 20 ianuarie 2021 și publicat pe site-ul instituției franceze la data de 22 ianuarie 2021, Comisia pentru Transparență a decis că beneficiul terapeutic adus de tehnologia evaluată este insuficient pentru justificarea rambursării prin sistemul asigurărilor sociale din Franța, prin raportare la alternativele terapeutice compensate.

Medicamentele comparator validate de către experții francezi au fost:

- a) **FULVESTRANT**, cu indicația: „în combinație cu palbociclib în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR), negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2), la femeile cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior,,
- b) **ABEMACICLIB**, cu indicația: „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 [...] fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal,,
- c) **PALBOCICLIB** cu indicația: „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 fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior,,
- d) **RIBOCICLIB** cu indicația: „tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormionali (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu [...] fulvestrant, [...] la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară,,

Dovezile privind eficacitatea și siguranța terapiei cu alpelisib analizate de către experții evaluatori francezi au provenit din studiul clinic SOLAR-1.

6.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

6.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Alpelisib cu indicația amintită la punctul 1.9.

6.2.2. SMC - Scottish Medicines Consortium

Pe site-ul SMC nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Alpelisib cu indicația amintită la punctul 1.9.

6.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Pe site-ul autorității germane Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a DCI Alpelisib cu indicația menționată la punctul 1.9. Primul raport este datat 27.11.2020 și are nr. A20-81, iar cel de-al doilea raport este datat 02.02.2021 și reprezintă o completare a primului raport de evaluare.

Conform acestor documente, decizia de rambursare a tehnologiei Piqray va fi luată de către Comitetul Federal German.

6.2.4. G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-ul Comitetului Federal German este publicată rezoluția privind rambursarea medicamentului Piqray pentru indicația menționată la punctul 1.9. datată 18 februarie 2021. Experții germani au identificat 5 grupuri populaționale acoperite de indicația aprobată a medicamentului alpelisib. Pentru fiecare grup populațional au fost validați diferiți comparatori.

Cele 5 grupuri populaționale amintite în raportul german și comparatorii aferenți au fost:

a1) pentru grupul populațional reprezentat de femei aflate în postmenopauză cu receptor hormonal (HR) pozitiv, receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2) negativ, cancer de sân local avansat sau metastatic cu o mutație PIK3CA fără metastaze pulmonare și/sau hepatice, după progresia bolii în urma monoterapiei neoadjuvante endocrine, opțiunile terapeutice sunt reprezentate de:

- a) **RIBOCICLIB** în asociere cu un inhibitor de aromatază non-steroidian
- b) **RIBOCICLIB** în asociere cu Fulvestrant
- c) **ANASTROZOL**
- d) **LETROZOL**
- e) **FULVESTRANT**
- f) **TAMOXIFEN** (dacă terapia cu inhibitori de aromatază nu este considerate adecvată).

a2) pentru grupul populațional reprezentat de femei aflate în postmenopauză cu receptor hormonal (HR) pozitiv, receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2) negativ, cancer de sân local avansat sau metastatic cu metastaze pulmonare și/sau hepatice prezente, cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma monoterapiei neoadjuvante endocrine, opțiunile terapeutice sunt reprezentate de:

- a) **RIBOCICLIB** în asociere cu un inhibitor de aromatază non-steroidian
- b) **RIBOCICLIB** în asociere cu Fulvestrant
- c) **ANASTROZOL**
- d) **LETROZOL**
- e) **FULVESTRANT**
- f) **TAMOXIFEN** (dacă terapia cu inhibitori de aromatază nu este considerate adecvată).

a3) pentru grupul populațional reprezentat de bărbați cu receptor hormonal (HR) pozitiv, receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2) negativ, cancer de sân local avansat sau metastatic, cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma monoterapiei (neo)adjuvante endocrine, opțiunile terapeutice depind de indicațiile medicului curant.



b1) pentru grupul populational reprezentat de femei aflate în postmenopauză cu receptor hormonal (HR) pozitiv, receptor al factorului de creștere epidermic uman 2 (HER2) negativ, cancer de sân local avansat sau metastatic, cu o mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma monoterapiei endocrine, opțiunile terapeutice sunt reprezentate de:

- a) ABEMACICLIB în asociere cu Fulvestrant
- b) RIBOCICLIB în asociere cu Fulvestrant
- c) TAMOXIFEN
- d) ANASTROZOL
- e) FULVESTRANT
- f) LETROZOL
- g) EXEMESTAN
- h) EVEROLIMUS în asociere cu exemestan

b2) pentru grupul populational reprezentat de bărbați cu receptor hormonal pozitiv, receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2) negativ, cancer de sân avansat local sau metastatic, cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma monoterapiei endocrine, care a fost efectuată într-un stadiu avansat local sau metastatic opțiunile terapeutice depind de indicațiile medicului curant.

Concluzia evaluării a fost:

- indiciu de beneficiu terapeutic adițional mai mic pentru grupurile populaționale menționate la punctele a1) și b1).
- lipsa unui beneficiu terapeutic adițional pentru grupurile populaționale menționate la punctele a2), a3) și b2).

7. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE		PUNCTAJ
1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 state membre ale UE		20
2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă		45
3. Costurile terapiei		-
Impactul bugetar nu poate fi estimat		0
TOTAL PUNCTAJ		65 de puncte

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI **ALPELISIB** având indicația „**în asociere cu fulvestrant pentru tratarea femeilor aflate în postmenopauză și a bărbaților cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma administrării unui tratament endocrin în monoterapie,,** întrunește punctajul de includere 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.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Alpelisib și indicația: „**în asociere cu fulvestrant pentru tratarea femeilor aflate în postmenopauză și a bărbaților cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma administrării unui tratament endocrin în monoterapie,,**

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU