



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ABEMACICLIBUM

INDICAȚIE: 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 ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal

Data depunerii dosarului

22.09.2021

Numărul dosarului

16242

PUNCTAJ: 85





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: emulsie orală, în cutie a ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	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
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	4308	4308	4308
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	153,86	153,86	153,86

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicații terapeutice :

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 asocieră 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).



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

Vârșnici

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 și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.



Studiul clinic de fază 3 randomizat MONARCH 3: Verzenios în asociere cu inhibitori de aromatază

Eficacitatea și siguranța Verzenios au fost evaluate în cadrul studiului MONARCH 3, un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la femei cu cancer mamar HR pozitiv, HER2 negativ, în stadiu avansat local sau metastatic, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru această boală. Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 la administrarea Verzenios 150 mg de două ori pe zi plus un inhibitor de aromatază nesteroidian administrat zilnic în doza recomandată comparativ cu placebo plus un inhibitor de aromatază nesteroidian administrat după aceeași schemă. Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) evaluată de medicul investigator în conformitate cu criteriile RECIST 1.1; criteriile finale cheie secundare de evaluare a eficacității au inclus rata de răspuns obiectiv (ORR), rata beneficiului clinic (CBR) și supraviețuirea generală (OS).

Vârsta mediană a pacientelor înrolate a fost de 63 de ani (intervalul 32-88 ani). La aproximativ 39% dintre paciente s-a administrat chimioterapie, iar la 44% s-a administrat tratament antihormonal (neo)adjuvant înainte de stabilirea diagnosticului de cancer mamar în stadiu avansat. Cu 12 luni înaintea randomizării, pacientele cărora li s-a administrat tratament antihormonal (neo)adjuvant trebuia să își fi încheiat tratamentul. Majoritatea pacientelor (96%) au avut boală metastatică la momentul inițial. Aproximativ 22% dintre paciente au prezentat doar boală osoasă, iar 53% dintre paciente au prezentat metastaze viscerale.

Studiul a întrunit criteriul final principal de evaluare, care demonstrează o prelungire semnificativă statistic a PFS și un efect clinic semnificativ al tratamentului. Rezultatele principale privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 1 și Figura 1.

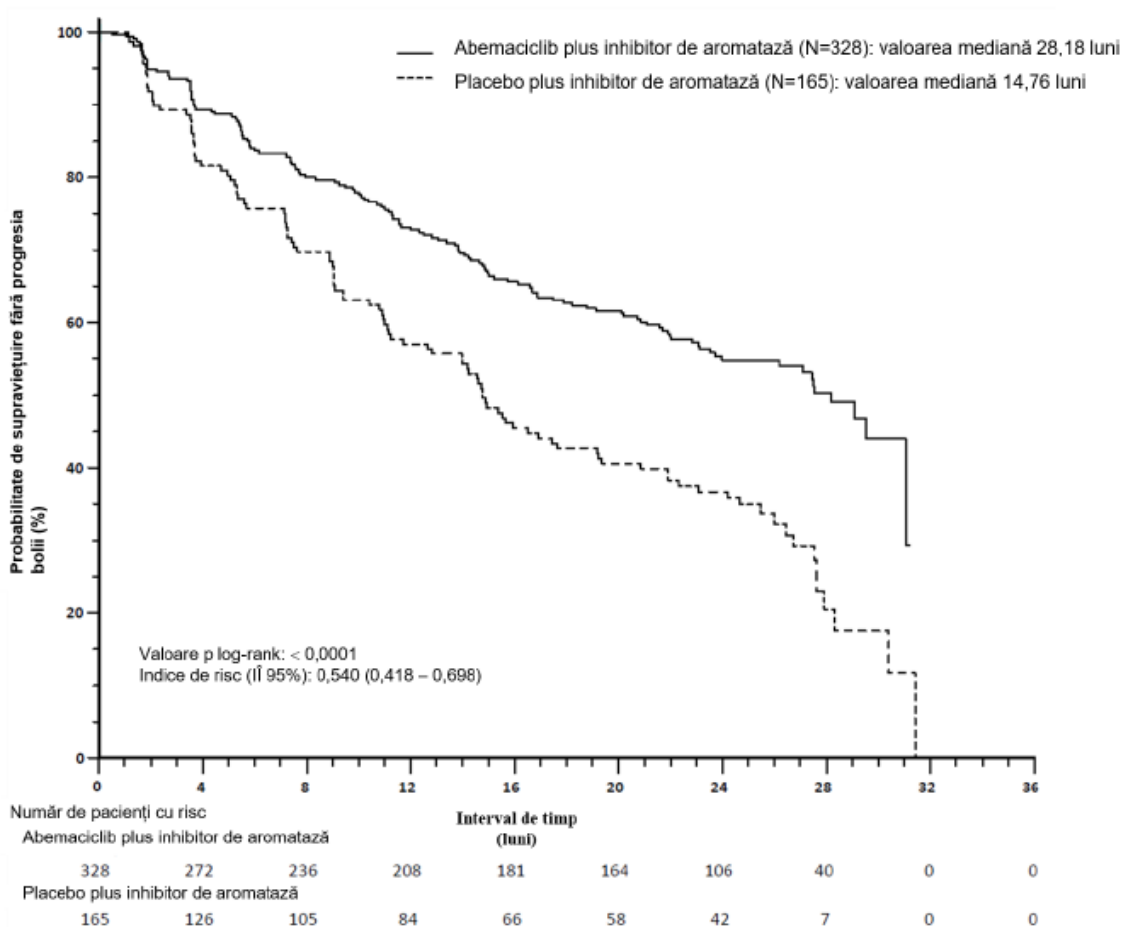
Supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) a fost semnificativ prelungită în brațul de tratament cu Verzenios plus inhibitor de aromatază (AI), (rata de risc [RR] de 0,540 [ÎI 95%, 0,418-0,698]; valoarea mediană a PFS a fost de 28,18 luni în brațul de tratament cu Verzenios plus AI și a fost de 14,76 luni în grupul de studiu cu placebo plus AI. Aceste rezultate corespund unei reduceri clinic semnificative a riscului de progresie a bolii sau de deces cu 46% în cazul pacientelor tratate cu abemaciclib plus un inhibitor de aromatază.

Supraviețuirea generală nu a fost matură la analiza finală a PFS (93 evenimente observate în cele două brațe de tratament). Indicele de risc a fost 1,057 (ÎI 95%: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

O serie de analize de subgrup prespecificate din perspectiva PFS au arătat rezultate concordante la nivelul subgrupurilor de paciente, inclusiv din perspectiva vârstei (<65 ani sau ≥65 ani), a localizării bolii, contextului terapeutic al bolii (metastatic *de novo* vs metastatic recidivant vs stadiu avansat local recidivant), prezenței bolii cuantificabile, statutului referitor la receptorul de progesteron și a statusului de performanță ECOG de la momentul

inițial. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacientele cu boală viscerală (RR de 0,567 [Î 95%: 0,407; 0,789]), valoarea mediană a PFS 21,6 luni vs 14,0 luni; la pacientele care prezintau doar boală osoasă (RR 0,565 [Î 95%: 0,306; 1,044]), precum și la pacientele cu boală cuantificabilă (RR 0,517 [Î 95%: 0,392; 0,681]).

Figura 1. MONARCH 3: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea medicului investigator, populație în intenție-de-tratament)



Tabelul nr.1. MONARCH 3: Rezumatul datelor de eficacitate (evaluarea medicului investigator, populația în intenție-de-tratament)

	Verzenio plus inhibitor de aromatază	Placebo plus inhibitor de aromatază
Supraviețuire fără progresia bolii	N=328	N=165
Evaluarea medicului investigator, număr de evenimente (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Valoarea mediană [luni] (ÎI 95%)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Diferența de PFS (luni)	NR	
Indice de risc (ÎI 95%) și valoarea p	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Evaluare independentă a radiografiilor, număr de evenimente (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Valoarea mediană [luni] (ÎI 95%)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Indice de risc (ÎI 95%) și valoarea p	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Rata de răspuns obiectiv^a [%] (ÎI 95%)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Durata răspunsului [luni] (ÎI 95%)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Răspunsul obiectiv la pacienții cu boală cuantificabilă^a	N=267	N=132
Rata de răspuns obiectiv^b [%] (ÎI 95%)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Răspuns complet, (%)	3,4	0
Răspuns parțial, (%)	57,7	45,5
Rata beneficiului clinic^d (boală cuantificabilă) [%] (ÎI 95%)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

^a Boală cuantificabilă definită pe baza criteriilor RECIST versiunea 1.1

^b Răspuns complet + răspuns parțial

^c Răspuns complet + răspuns parțial + boală stabilă

^d Răspuns complet + răspuns parțial + boală stabilă timp de ≥ 6 luni

N=număr de pacienți; ÎI=interval de încredere; NR=criteriu final de evaluare neîntrunit.

Conform criteriilor de includere și excludere ale studiului clinic MONARCH 3 se desprind 2 segmentele populaționale care au stat la baza autorizării centralizate a indicației terapeutice, care face obiectul acestei evaluări, respectiv:

Segmentul populațional 1: Verzenio 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-;

Segmentul populațional 2: Verzenio în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat la femeile aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HR+/HER2-, cărora li s-a administrat anterior o linie de tratament hormonal.



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS – Franța

În cadrul Avizului Comitetului de Transparență adoptat la data de 12 decembrie 2018 a fost evaluată eficacitatea și siguranța Verzenios pentru indicația terapeutică:

La femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân local avansat sau metastatic, RH+/HER2-, fără implicare viscerală simptomatică care pune în pericol prognosticul vital, Comitetul consideră că beneficiul terapeutic este:

- **semnificativ** în combinație cu un inhibitor nesteroidian de aromatază (letrozol sau anastrozol) în prima linie metastatică, adică fie la femeile cu cancer diagnosticate într-un stadiu avansat, fie la femeile cu recidivă târzie a terapiei hormonale adjuvante;
- **insuficient** pentru a justifica rambursarea, în combinație cu inhibitorul steroidian de aromatază, exemestan.

Ținând cont de:

- demonstrarea superiorității adăugării VERZENIOS la letrozol sau anastrozol versus letrozol sau anastrozol în monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie evaluată de investigator cu un câștig absolut de 13,4 luni (28,2 față de 14,8 luni) în prima linie metastatică (aproximativ 40% dintre femeile cu cancer diagnosticat în stadiul metastatic și 60% cu recădere tardivă, în majoritate după 24 de luni),
- lipsa demonstrării unui câștig în supraviețuirea globală comparativ cu letrozol sau anastrozol în monoterapie
- absența unor date solide privind calitatea vieții pacienților,

Comisia consideră că adăugarea de VERZENIOS la letrozol sau anastrozol nu îmbunătățește beneficiul terapeutic (ASMR V) în strategia terapeutică a cancerului de sân local avansat sau metastatic, RH+/HER2-, la femeile aflate în postmenopauză fără implicare viscerală simptomatică care pune în pericol prognosticul vital.

NICE

Ghidul NICE adoptat la data de 27 februarie 2019 face următoarele recomandări:

Abemaciclib cu un inhibitor de aromatază este recomandat, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, ca opțiune pentru tratarea cancerului de sân local avansat sau metastatic, cu receptor hormonal pozitiv și receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2) negativ, **ca primă terapie endocrină** la femei adulte. Abemaciclib este recomandat doar dacă firma îl furnizează conform aranjamentului comercial.

Comitetul face aceste recomandări luând în considerare următoarele aspecte:

- Palbociclib sau ribociclib, administrate în asociere cu un inhibitor de aromatază, sunt de obicei primele tratamente pentru cancerul de sân HER2-negativ, cu receptori hormoni pozitivi, avansat local sau metastatic. Sunt inhibitori ai kinazei 4 și 6 ciclin-dependente (CDK 4/6), la fel ca abemaciclib.



- Dovezile din studiile clinice arată că abemaciclib în asociere cu un inhibitor de aromatază crește speranța de viață a pacienților fără ca boala lor să se agraveze, în comparație cu un inhibitor de aromatază în monoterapie. Nu se știe dacă abemaciclib crește durata de viață a pacienților, deoarece rezultatele finale ale studiului nu sunt încă disponibile. Abemaciclib, palbociclib și ribociclib au efecte secundare diferite, însă toate 3 par să aibă efecte terapeutice similare.

- Luând în considerare acordurile comerciale pentru toți inhibitorii CDK 4/6, abemaciclib este o utilizare rentabilă a resurselor NHS și poate fi recomandat.

SMC

Avizul SMC nr. 2135 publicat la data de 5 aprilie 2019 face următoarea recomandare:

Abemaciclib (Verzenios) **este acceptat** pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland pentru indicația terapeutică:

„Tratamentul femeilor cu cancer de sân local avansat sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor al factorului de creștere epidermic uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie inițială endocrină sau la femei care au primit anterior terapie endocrină”.

Într-un studiu randomizat de fază III la femei cu cancer de sân avansat HR-pozitiv, HER2-negativ, abemaciclib în asociere cu un inhibitor de aromatază a crescut semnificativ supraviețuirea fără progresie comparativ cu monoterapia cu inhibitor de aromatază.

Această recomandare SMC ia în considerare beneficiile Schemei de Acces a Pacientului (PAS) care îmbunătățește rentabilitatea tratamentului cu abemaciclib. 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).

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG emis la data de 08.04.2019 referitoare la probabilitatea beneficiului adițional al terapiei cu verzenios în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2-, sunt prezentate în tabelul nr.2.

Tabel nr.2. Abemaciclib în combinație cu un inhibitor de aromatază - probabilitatea și mărimea beneficiului adițional

Indicație	Terapia comparativă adecvată	Probabilitatea și mărimea beneficiului adițional
Femei cu cancer mamar HR-pozitiv, HER2-negativ local avansat sau metastatic		
Femei în postmenopauză, ca terapie endocrină inițială	Anastrozol sau letrozol sau fulvestrant sau eventual tamoxifen dacă inhibitorii de aromatază nu sunt adecvați	Indiciu de beneficiu <i>minor</i>
Femei aflate în postmenopauză care au primit anterior terapie endocrină	În funcție de terapia anterioară: -Tamoxifen sau - Anastrozol sau - Fulvestrant; numai pentru pacientele cu recurență sau progres după tratamentul cu antiestrogeni, sau - Letrozol; numai pentru pacientele cu recurență sau progres după tratamentul cu antiestrogeni, sau - Exemestan; numai pentru pacientele cu progrese după tratamentul cu antiestrogeni, sau - Everolimus în asociere cu exemestan; numai pentru pacientele fără metastaze viscerale simptomatice după progresia cu un inhibitor de aromatază nesteroidian.	Beneficiul adițional nu este dovedit

Concluziile Deciziei G-BA din 2 mai 2019 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu abemaciclib în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2- , pentru cele 2 segmente populaționale, sunt după cum urmează:

a1) Femei în postmenopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic cu receptori hormonali (HR)-pozitiv, HER2-negativ 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.

Mărimea și probabilitatea beneficiului adițional al abemaciclibului în asociere cu anastrozol sau letrozol versus anastrozol sau letrozol: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

b1) Femei în postmenopauză cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali (HR)-pozitiv, HER2-negativ cu terapie endocrină anterioară

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

- tamoxifen sau
- anastrozol sau
- fulvestrant; numai pentru pacientele cu recidivă sau progres al bolii după un tratament cu antiestrogen sau
- letrozol; numai pentru pacientele cu recidivă sau progres al bolii după un tratament cu antiestrogen sau
- exemestan; numai pentru pacientele cu progresia bolii după tratamentul antiestrogenic sau



- everolimus în asociere cu exemestan; numai pentru pacientele fără metastaze viscerale simptomatice după progresia bolii cu un inhibitor de aromatază nesteroidian.

Mărirea și probabilitatea beneficiului adițional al abemaciclibului în combinație cu un inhibitor de aromatază versus terapia comparativă adecvată: **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

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

Eli Lilly Nederland B.V. a depus la dosar declarația pe proprie răspundere referitoare la rambursarea medicamentului cu DCI ABEMACICLIBUM pentru indicația de la punctul 1.9 în **24** de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Lituania, Luxemburg, Malta, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, 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.

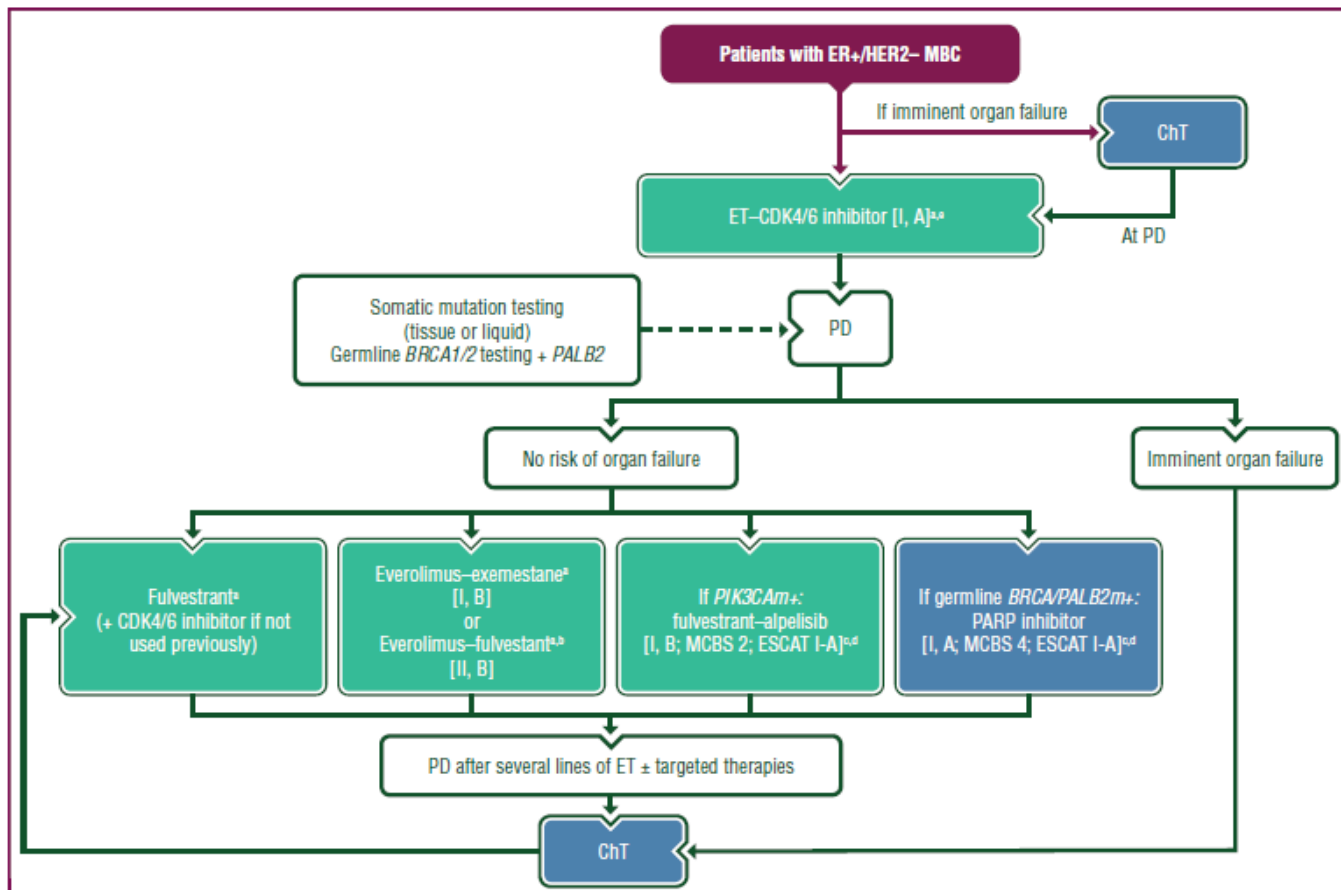


Figura 8. Tratamentul MBC RE+/HER-

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**1Ω (DC KISQALI – inovativ)
- Poz. 145: Abemaciclibum**1Ω (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 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).

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 Verzenio (Abemaciclibum)

Verzenio 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).

Protocolele 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 hormonal 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 (+/- bisfosonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.**

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (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 înaintea instituirii 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 mtratamentului, 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 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: 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 hormonali (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 asocierie 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 asocierie 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 necesara 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.”

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus comparatorul cu DCI PALBOCICLIBUM și DC IBRANCE.

Întrucât RCP VERZENIOS și RCP IBRANCE specifică administrarea medicamentelor într-o schemă terapeutică, în calculul costului terapiei pentru întreaga schemă terapeutică s-a luat în considerare genericul ELOZORA 2,5 mg (DCI LETROZOLUM), costul terapiei efectuându-se pentru 1 an calendaristic, 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
Palbociclibum 125 mg	Ibrance	cutie x 21 cps	10.355,23	493,11
Abemaciclibum 150 mg	Verzenios	cutie x 28 cpr.film.	4.308	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.

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

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 = **134.988,86 lei/an**

Cost schemă terapeutică IBRANCE + ELOZORA/an: = **135.854,64 lei/an**

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 = **112.317,8 lei/an**

Cost schemă terapeutică VERZENIOS + ELOZORA/an: 112.317,8 + 865,78 = **113.183,58 lei/an**

Terapie/Schemă terapeutică	Cost terapie/an (lei)	Costuri față de comparator (%)
ELOZORA	865,78	-
IBRANCE – comparator	134.988,86	-
IBRANCE + ELOZORA	135.854,64	-
VERZENIOS	112.317,8	-
VERZENIOS + ELOZORA	113.183,58	-16,69

Din calculul costului terapiei se observă că DC VERZENIOS generează mai mult de **5% economii** față de comparatorul validat, respectiv un impact bugetar negativ.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj
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/importanță din partea HAS	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 pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
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	
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
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	85

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și completează OMS 816/2014, medicamentul cu **DCI ABEMACLIBUM (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 creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază **ca tratament hormonal inițial**”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, 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, **SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1, P3: Programul național de oncologie.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ABEMACLIBUM 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 creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază **ca tratament hormonal inițial**”.



Referințe bibliografice:

1. RCP VERZENIOS (*Verzenios, INN-abemaciclib (europa.eu)*)
2. HAS - AVIZ 12 DEC.2018 (*VERZENIOS PIC INS Avis2 CT17326 (has-sante.fr)*)
3. NICE GUIDELINES (*Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer (nice.org.uk)*)
4. RCP IBRANCE (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152086/anx_152086_ro.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. ESMO 2021 ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf))
8. SMC ADVICE 2135 (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4377/abemaciclib-verzenios-final-april-2019-1-for-website.pdf>)
9. IQWiG – Evaluare 18.04.2019 (*A19-24 - Abemaciclib - Addendum zum Auftrag A18-72 - Version 1.0 (iqwig.de)*)
10. G-BA DECIZIE-02.05.2019 (*Beschluss (g-ba.de)*)

Raport finalizat in data de:

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu