



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: ABEMACICLIBUM**

**INDICAȚIE:** 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 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).

Data depunerii dosarului	11.04.2019
Numărul dosarului	4610

**PUNCTAJ: 70/70/35**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Abemaciclibum

1.2.1. DC: Verzenios 50 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Verzenios 100 mg comprimate filmate

1.2.3. DC: Verzenios 150 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XE50

1.4. Data eliberării APP: 27.09.2018

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Olanda - reprezentat prin ELI LILLY Romania S.R.L.

1.6. Tip DCI: nouă

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

<b>Forma farmaceutică</b>	comprimate filmate
<b>Concentrații</b>	50 mg, 100 mg și 150 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului pentru Verzenios 50 mg comprimate filmate</b>	cutie cu blist. x 28 compr. film.
<b>Mărimea ambalajului pentru Verzenios 100 mg comprimate filmate</b>	cutie cu blist. x 28 compr. film.
<b>Mărimea ambalajului pentru Verzenios 150 mg comprimate filmate</b>	cutie cu blist. x 28 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Verzenios 50 mg comprimate filmate</b>	<b>6855,16 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Verzenios 50 mg comprimate filmate</b>	244.82 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Verzenios 100 mg comprimate filmate</b>	<b>6855,16 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Verzenios 100 mg comprimate filmate</b>	244.82 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Verzenios 150 mg comprimate filmate</b>	<b>6855,16 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Verzenios 150 mg comprimate filmate</b>	244.82 lei



### 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Verzenios

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>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 ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.</p> <p>La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).</p>	<p>Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal.</p>	<p>Verzenios trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.</p>

*Alte informații din RCP :*

**Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă

**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.

**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.

**Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea abemaciclib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Raportul de evaluare a medicamentului Verzenios a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 4 octombrie 2019. Raportul menționează cele 3 concentrații aferente medicamentului Verzenios (50mg, 100mg și 150 mg) și prezintă avizul Comisiei pentru Transparență favorabil rambursării acordat la data de 12 decembrie 2018.

Conform raportului publicat, Verzenios cu DCI Abemaciclibum este cel de-al treilea reprezentat al clasei de inhibitori ai kinazelor 4 și 6 dependente de ciclină aprobat de către Agenția Europeană a Medicamentului, indicat pentru tratamentul stadiului avansat de cancer de sân cu receptori hormoni pozitivi și cu receptori ai factorului 2 de creștere epidermal uman, negativi. Ceilalți 2 reprezentanți ai clasei sunt: palbociclib (Ibrance) și ribociclib (Kisqali). Rapoartele de evaluare publicate pe site-ul oficial francez menționează data acordării avizului favorabil rambursării, pentru palbociclib, 3 mai 2017 și respectiv pentru ribociclib (Kisqali), 31 ianuarie 2018. Indicațiile aprobate centralizat



și analizate de către experții francezi pentru cei 3 inhibitori de kinaze dependente de ciclină nu au fost considerate superpozabile. Comparativ cu ceilalți 2 reprezentanți ai clasei de inhibitori ai kinazelor 4 și 6 dependente de ciclină, s-a considerat că medicamentul Verzenios este autorizat pentru o indicație mai amplă.

Comparația dintre cele 3 medicamente menționate este sintetizată în tabelul următor:

**Tabel 1 : Concluziile experților francezi în urma evaluărilor inhibitorilor de kinaze 4 și 6 dependente de ciclină**

<b>În asociere cu un inhibitor de aromatază ca tratament de primă intenție pentru femeile care prezintă cancer în stadiu avansat (sau recădere tardivă în urma administrării hormonoterapiei adjuvante)</b>		
	<b>Perioada menopauzei</b>	<b>Fără menopauză</b>
<b>IBRANCE palbociclib</b>	Concluzia experților francezi în urma evaluării a fost: <b>beneficiu terapeutic important.</b>	Concluzia experților francezi în urma evaluării a fost: <i>beneficiu terapeutic insuficient</i> pentru a justifica rambursarea.
<b>KISQALI ribociclib</b>	Concluzia experților francezi în urma evaluării a fost: <b>beneficiu terapeutic important.</b>	Nu a fost evaluat medicamentul pentru această categorie de pacienți.
<b>VERZENIOS abemaciclib</b>	Concluzia experților francezi în urma evaluării a fost: <b>beneficiu terapeutic important.</b>	Concluzia experților francezi în urma evaluării a fost: <i>beneficiu terapeutic insuficient</i> pentru a justifica rambursarea.

Asocierea palbociclibului (DC Ibrance) cu un tratament hormonal (letrozol) reprezintă una dintre opțiunile terapeutice de primă linie, destinate cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori hormonali (HR) pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ și recomandat femeilor aflate în post-menopauză, netratate în prealabil, fără boală viscerală simptomatică care să producă un impact negativ asupra prognosticului vital pe termen scurt. În schimb, pentru tratamentul femeilor care nu se află în perioada post-menopauzei, această asociere nu reprezintă o opțiune terapeutică, datorită lipsei rezultatelor provenite din studii clinice care să ateste eficacitatea și siguranța schemei terapeutice. În plus, APP aferente inhibitorilor de aromatază, contraindică administrarea acestora la femeile care nu se află în post-menopauză.

Ribociclib (DC Kisqali) reprezintă altă alternativă terapeutică recomandată ca terapie de primă linie, în asociere cu letrozol, în cancerul mamar în stadiu metastazat cu receptor hormonal (HR) pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, fiind destinat femeilor aflate în post-menopauză, în două situații (conform criteriilor de includere sau de neinclusiune din studiul Monaleesa-2):

- în momentul în care prima diagnosticare se face în acest stadiu sau



- în cazul unei recurențe tardive (în interval de  $\geq 12$  luni de la întreruperea tratamentului cu letrozol sau anastrozol în cadrul tratamentului adjuvant).

În lipsa unor date disponibile privind administrarea de ribociclib în asociere cu anastrozol sau exemestan (inhibitor de aromatază steroidian), Comisia a considerat că administrarea de ribociclib în asociere cu anastrozol sau exemestan nu ocupă niciun loc în strategia terapeutică a cancerului mamar.

În cazul unei boli viscerale simptomatice care se corelează cu un prognostic vital nefavorabil pe termen scurt, în lipsa unor date comparative cu tratamentul standard constând în chimioterapie, Comisia a concluzionat că administrarea unui inhibitor selectiv al CDK 4 și 6 (ribociclib sau palbociclib) în asociere cu tratamentul hormonal nu poate fi recomandată.

În pofida apariției inhibitorilor CDK4/6, palbociclib și ribociclib a căror eficacitate a fost demonstrată în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (în cadrul administrării în asociere cu un tratament hormonal), fără ca până în prezent să fie demonstrat vreun beneficiu în privința supraviețuirii globale, mediana supraviețuirii globale în cancerul mamar HR+/HER2- se situează între 2,5 - 4 ani. Ca urmare a acestui fapt, necesitatea medicală a fost considerată a fi doar parțial acoperită în cancerul mamar cu receptori hormonal (HR) pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, stadiile metastatic sau local avansat.

Obiectivul tratamentului cancerului mamar metastatic sau local avansat este de a permite o stabilizare a bolii însoțită de o îmbunătățire a calității vieții, chiar remisii mai mult sau mai puțin prelungite pe o perioadă de mai mulți ani. Alegerea tratamentului sistemic depinde de caracteristicile histologice ale tumorii, de factorii predictivi de răspuns la tratamente (expresia receptorilor hormonal și/sau a receptorilor pentru HER), de tratamentele administrate anterior și de siguranța acestora, de prezența bolii în stadiu metastatic, precum și de intervalul de timp până la înregistrarea recurenței.

Atunci când tumora are receptori hormonal (HR) pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în lipsa unei boli viscerale simptomatice care să determine un prognostic vital nefavorabil pe termen scurt, strategia terapeutică se bazează pe tratament hormonal. La femeile aflate în post-menopauză, tratamentul cu un inhibitor de aromatază nesteroidian (letrozol sau anastrozol) este recomandat ca terapie de primă linie, cu excepția cazului în care acesta a fost administrat în cadrul tratamentului adjuvant întrerupt cu mai puțin de 12 luni în urmă. După constatarea unei progresii a bolii, tratamentul cu fulvestrant, tamoxifen sau exemestan ca monoterapie sau în asociere cu everolimus poate fi inițiat fără ca procedura optimă pentru tratamentul hormonal să fie stabilită. La pacientele aflate în premopauză/perimenopauză, este necesară administrarea unui agonist al LHRH (goserelină sau leucoporelină) în asociere cu aceste tratamente hormonale.



În cazul unei boli viscerale simptomatice cu impact negativ asupra prognosticului vital pe termen scurt, strategia terapeutică se bazează pe chimioterapie.

În recomandările ESMO 2018 și NCCN 2018 (versiunea 2), administrarea medicamentelor lbrance (palbociclib), sau Kisqali (ribociclib) sau Verzenios (abemaciclib) în asociere cu un inhibitor de aromatază reprezintă alternative terapeutice, care în asociere cu tratamente hormonale sunt disponibile pentru femeia aflată sau nu în post-menopauză.

Indicația aprobată de Agenția Europeană a Medicamentului pentru Verzenios include asocierea dintre abemaciclib și toți inhibitorii de aromatază, steroidieni și nesteroidieni (letrozol sau anastrozol). Cu toate acestea, interesul și beneficiul terapeutic al asocierii abemaciclib cu exemestan (inhibitor de aromatază steroidian) nu pot fi determinate în lipsa datelor privind eficacitatea și siguranța aferente acestei asocieri. În plus, inhibitorii de aromatază nesteroidieni nu dispun de APP care să includă femeile care nu se află în post-menopauză.

Referitor la modul de administrare a inhibitorilor CDK 4 și 6, Comisia a subliniat următoarele diferențe:

- ribociclib și palbociclib se administrează o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament,
- abemaciclib se administrează continuu.

Beneficiul terapeutic adus de medicamentul abemaciclib a fost stabilit în urma evaluării eficacității și a profilului de siguranță aferente asocierii abemaciclib cu inhibitori de aromatază, rezultate din studiul clinic MONARCH-3. Studiul cu design dublu-orb, randomizat, a fost realizat în 158 de centre, din 22 de țări (dintre care 9 centre din Franța au inclus 41 de paciente). Data inițierii recrutării a fost (prima pacientă inclusă): 18/11/2014, iar data extragerii datelor pentru analiza principală a fost: 03/11/2017.

**Obiectivul principal** al studiului MONARCH-3 a fost: demonstrarea superiorității tratamentului asociat abemaciclib + inhibitor de aromatază nesteroidal (IANS) comparativ cu placebo + IANS, din punct de vedere al supraviețuirii fără progresia bolii.

**Criterii principale de includere** în studiu au fost:

- vârsta  $\geq 18$  ani,
- femeie aflată în post-menopauză (respectiv a suferit o ovariectomie bilaterală sau are vârsta de  $\geq 60$  de ani sau  $< 60$  de ani și amenoree de cel puțin 12 luni (aceasta nefiind efectul secundar al unui tratament),
- cancer mamar metastatic sau local avansat, neeligibil pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie cu scop curativ,





- expresia pozitivă a receptorilor pentru estrogen (ER+) și/sau progesteron (PR+) în tumoră, documentată prin imunohistochimie,
- absența supraexpresiei receptorilor HER2 (HER2-), documentată prin imunohistochimie sau hibridizare in situ,
- boală măsurabilă conform criteriilor RECIST 1.1 sau exclusiv boală osoasă,
- scorul de performanță ECOG 0 sau 1,
- medulogramă și hemogramă cu valori normale (praguri definite în protocol): neutrofile  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ , trombocite  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , hemoglobină  $\geq 8\text{ g/dL}$ , bilirubină  $\leq 1,5$  ori limita superioară, AST și ALT  $\leq 3$  ori limita superioară (sau  $\leq 5$  ori limita superioară în cazul metastazelor hepatice) și creatinină  $\leq 1,5$  ori limita superioară.

**Criterii principale de ne-includere au fost:**

- administrarea în prealabil a tratamentului hormonal sau chimioterapiei pentru cancerul mamar avansat local sau metastatic,
- administrarea în prealabil a tratamentului hormonal (neo)adjuvant cu un interval fără progresie a bolii  $\leq 12$  luni,
- limfangită, carcinomatoză leptomeningeală sau boală viscerală care poate amenința prognosticul vital pe termen scurt,
- cancer mamar inflamator,
- semne clinice de metastaze cerebrale sau metastaze cerebrale în antecedente,
- administrarea de bisfonați sau a unui tratament țintit asupra sistemului RANK-L (precum denosumab) cu o săptămână înainte de randomizare.

Pacientele înrolate au fost randomizate în raport 2:1 pentru a li se administra:

- abemaciclib:
  - asociat unui inhibitor de aromatază nesteroidian (la alegerea investigatorului): anastrozol 1 mg pe cale orală, o dată pe zi, permanent în cadrul unui ciclu de 28 de zile, sau letrozol 2,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, permanent, în cadrul unui ciclu de 28 de zile.
  - abemaciclib a fost administrat în doză de 150 mg pe cale orală, de două ori pe zi, permanent, în cadrul unui ciclu de 28 de zile.
- placebo:
  - asociat unui inhibitor de aromatază nesteroidian (la alegerea investigatorului): anastrozol 1 mg pe cale orală, o dată pe zi, permanent în cadrul unui ciclu de 28 de zile, sau letrozol 2,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, permanent, în cadrul unui ciclu de 28 de zile
  - comprimatele de placebo au fost administrate de două ori pe zi, permanent, în cadrul unui ciclu de 28 de zile.

Ajustarea dozei de abemaciclib sau a echivalentului placebo, în regim orb (în trepte de 50 mg) sau o întrerupere a tratamentului au fost posibile în cazul apariției evenimentelor adverse.



Administrarea tratamentelor simptomatice, numite tratamente de susținere, a fost lăsată la latitudinea medicului investigator.

Factorii de stratificare în momentul randomizării au fost:

- localizarea metastazelor (metastaze viscerale, metastaze exclusiv osoase sau altele)
- administrarea în prealabil a tratamentului hormonal (neo)adjuvant (inhibitor de aromatază, alt tratament hormonal sau lipsa tratamentului hormonal anterior).

**Criteriul principal de evaluare a fost:** supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluată de către investigator și definită ca intervalul de timp între data randomizării și data progresiei documentate a bolii sau data decesului din orice cauză.

#### **Principalele criterii secundare de evaluare**

Criteriul de evaluare ierarhizat: supraviețuirea globală (SG), definită drept durata dintre data randomizării și data decesului din orice cauză.

Alte criterii secundare de evaluare au fost:

- rata de răspuns obiectiv (răspuns complet sau parțial),
- rata de control al bolii (răspuns complet, parțial sau boală stabilă),
- rata beneficiului clinic (răspuns complet, parțial sau boală stabilă timp de cel puțin 6 luni),
- durata răspunsului,
- calitatea vieții (evaluată prin scorurile EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 și EQ-5D).

Dimensiunea eșantionului: Numărul pacienților necesari a fost calculat astfel încât să se compare SFP între cele două grupuri. Analiza principală trebuia să aibă loc după observarea a 240 de evenimente definite pentru analiza SFP (progresie sau deces) pentru a permite detectarea unui HR de 0,670 cu o putere de 80% și un risc de eroare alpha egal cu 0,025 (unilateral). Acest HR corespunde unei creșteri de 33% a mediane SFP (respectiv de 10 luni în grupul placebo și de 15 luni în grupul abemaciclib). S-a prevăzut includerea în studiu a unui număr de 450 de pacienți.

#### **Rezultate:**

În acest studiu a fost inclus un număr total de 493 de pacienți: 328 în grupul abemaciclib și 165 în grupul placebo. Vârsta mediană a pacienților a fost de 63 de ani, aceștia aflându-se în post-menopauză, majoritatea fiind de origine caucaziană (58,4%) și având o stare generală bună (60% cu un scor ECOG de 0).





Majoritatea pacientelor (477 din 493, respectiv 96,7%) aveau cancer mamar în stadiul IV (metastatic) în momentul includerii în studiu, 41,1% dintre acestea (196 din 477) au fost diagnosticate recent în acest stadiu (de novo), iar 58,9% (281 din 477) aveau cancer mamar diagnosticat anterior în stadiu localizat.

Tratamentele administrat anterior progresiei către stadiul metastatic au fost reprezentate de chimioterapie (pentru 38,7% dintre paciente) și/sau un tratament hormonal (în cazul a 44,4% dintre paciente, iar dintre acestea, 14,6% au urmat tratament cu anastrozol și 10,5% cu letrozol).

În rândul pacientelor cu cancer mamar preexistent, durata mediană a intervalului liber fără tratament pentru pacientele cărora li s-a administrat tratament hormonal adjuvant a fost de 48,6 luni, respectiv mai mare de 24 de luni la aproape 80% dintre ele.

Pe parcursul studiului, inhibitorul de aromatază administrat pacientelor, fie în asocieră cu placebo fie în asocieră cu abemaciclib, a fost letrozol în 80% dintre cazuri și anastrozol în 20% dintre cazuri.

Criteriul principal de evaluare: supraviețuirea fără progresie a bolii, evaluată de către investigatori.

În urma efectuării analizei intermediare a SFP prevăzută în protocol (extragerea din baza de date la 31/01/2017), după o urmărire mediană de aproximativ 17 luni, s-a demonstrat superioritatea abemaciclib comparativ cu placebo (HR = 0,543 (Î95% [0,409 ; 0,723] ; p = 0,000021 inferior pragului unilateral prevăzut de 0,00025).

Mediana SFP nu a fost atinsă în grupul abemaciclib, iar în grupul placebo aceasta a fost de 14,73 luni.

La data analizei finale (extragerea din baza de date s-a efectuat la 03/11/2017 după o urmărire mediană de 26,7 luni), 160 din 493 de paciente se aflau încă sub tratament, iar dintre acestea, 125 din 328 paciente (38,1%) se aflau în grupul abemaciclib iar 3 din 165 paciente (21,2%) în grupul placebo. La această dată, conform unei evaluări efectuate de către investigatori, mediana SFP era de 28,18 luni (Î95% [23,51 ; nu s-a atins]) în grupul abemaciclib și de 14,76 luni (Î95% [11,24 ; 19,20]) în grupul placebo, fiind observată o creștere absolută de 13,4 luni în favoarea adăugării abemaciclibului la inhibitorul de aromatază nesteroidian: HR = 0,540 (Î95% [0,418 ; 0,698] ; p = 0,000002 inferior pragului unilateral prevăzut de 0,025).

În plus, pe baza datelor obținute din interpretarea centralizată independentă, HR a fost de 0,465 (Î95% [0,339 ; 0,636]), mediana supraviețuirii fără progresia bolii nefiind atinsă în grupul abemaciclib, respectiv având o valoare de 19,36 luni în grupul placebo.

**Tabelul 2 : Rezultatele asupra supraviețuirii fără progresia bolii**

Supraviețuirea fără progresia bolii	Interpretare de către investigatori (criteriul principal de evaluare)		Interpretare centralizată (analiza de sensibilitate)	
	IANS + Abemaciclib N=328	IANS + Placebo N=165	IANS + Abemaciclib N=328	IANS + Placebo N=165
	<b>Analiza finală cu o urmărire mediană de 26,7 luni (3 noiembrie 2017)</b>			
Numărul pacienților cu date cenzurate, n (%)	190 (57,9)	57 (34,5)	237 (72,3)	92 (55,8)
Numărul evenimentelor, n (%)	138 (42,1)	108 (65,5)	91 (27,7)	73 (44,2)
progresie deces	121 (36,9) 17 (5,2)	104 (63,0) 4 (2,4)	72 (22,0) 19 (5,8)	69 (41,8) 4 (2,4)
HR $\hat{I}_{95\%}$	<b>0,540 [0,418 ; 0,698]</b>		<b>0,465 [0,339 ; 0,636]</b>	
p	<b>= 0,000002 (sub pragul unilateral prevăzut de 0,025)</b>			
SFP mediană (luni)	28,18 [23,51; nu s-a atins]	14,76 [11,24 ; 19,20]	Nu s-a atins [NA;NA]	19,36 [16,37 ; 27,91]
$\hat{I}_{95\%}$				
Rata supraviețuirii fără progresie a bolii, % [ $\hat{I}_{95\%}$ ]				
la 8 luni	80,0 [75,0 ; 84,1]	69,7 [61,8 ; 76,3]	86,0 [81,5 ; 89,5]	72,7 [64,6 ; 79,2]
la 16 luni	65,6 [59,9 ; 70,8]	45,4 [37,3 ; 53,2]	75,1 [69,5 ; 79,8]	59,7 [50,7 ; 67,6]
la 24 luni	54,8 [48,7 ; 60,5]	36,7 [28,9 ; 44,5]	66,6 [60,3 ; 72,2]	41,9 [32,4 ; 51,2]

➤ **Criteriul secundar de evaluare ierarhizat: supraviețuirea globală**

La data analizei finale a supraviețuirii fără progresia bolii (03/11/2017), a fost efectuată o analiză intermediară a supraviețuirii globale (SG).

La această dată, în populația ITT (populație aflată în intenție de tratament), au survenit 93 de decese în cadrul studiului: 63 (19%) în grupul abemaciclib și 30 (18%) în grupul placebo: HR = 1,06 ( $\hat{I}_{95\%}$  0,683; 1,633), p = 0,8017, nesemnificativ statistic (întrucât valoarea obținută a fost încadrată la un nivel superior pragului unilateral de 0,0000176 prevăzut în protocol pentru această analiză intermediară). Mediana SG nu a fost atinsă în niciunul dintre cele două grupuri de tratament. Rezultatele în subgrupul de pacienți cu boală viscerală (262/493 pacienți) au fost, de asemenea, nesemnificative. Conform protocolului, după raportarea unui număr de cel puțin 315 decese



va fi efectuată analiza finală a SG.

➤ **Alte criterii de evaluare**

Rezultatele raportate în tabelul de mai jos privesc criteriile de evaluare secundare și exploratorii.

Acestea au doar scop descriptiv, întrucât datorită absenței unei metode care să controleze creșterea riscului alpha corelat cu analizele multiple, nu se poate evalua impactul acestora asupra beneficiului terapeutic adus de medicamentul cu DCI Abemaciclibum.

**Tabelul 3: Rezultatele privind criteriile de evaluare secundare și exploratorii (populația ITT)**

Criterii exploratorii	Analiza finală (3 noiembrie 2017)	
Răspuns mai bun, n (%)		
Răspuns complet (RC)	9 (2,7)	1 (0,6)
Răspuns parțial (RP)	154 (47,0)	60 (36,4)
Boală stabilă (BS)	128 (39,0)	82 (49,7)
BS ≥ 6 luni	93 (28,4)	57 (34,5)
Progresia bolii	12 (3,7)	12 (7,3)
Neevaluabil	25 (7,6)	10 (6,1)
<b>Rata de răspuns obiectiv evaluată de investigatori n (%) [IÎ95%]</b>	<b>163 (49,7) [44,3 ; 55,1]</b>	<b>36 (16,1) [11,3 ; 21,0]</b>
<b>Rata de control a bolii n (%) [IÎ95%]</b>	<b>291 (88,7) [85,3 ; 92,1]</b>	<b>143 (86,7) [81,5 ; 91,9]</b>
<b>Rata de beneficiu clinic, n (%) [IÎ95%]</b>	<b>256 (78,0) [73,6 ; 82,5]</b>	<b>118 (71,5) [64,6 ; 78,4]</b>
<b>Durata mediană a răspunsului (luni)</b>	<b>27,39 [25,74 ; ND]</b>	<b>17,46 [11,21 ; 22,19]</b>

NA: nu este disponibil

**Abemaciclib în asociere cu exemestan (inhibitor de aromatază steroidian)**

Agenția Europeană a Medicamentului a validat administrarea de abemaciclib în asociere cu orice inhibitor de aromatază: nesteroidian (letrozol sau anastrozol) și steroidian (exemestan). Cu toate acestea, nu sunt disponibile date clinice care să ateste eficacitatea și siguranța acestei scheme terapeutice.

**Impactul asupra calității vieții**





Calitatea vieții pacientelor a fost analizată în studiul MONARCH-3 în cadrul analizei exploratorii, fiind utilizate 4 chestionare: EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, EQ-5D.

Datorită unor limitări privind colectarea de informații din studiul MONARCH-3, Comisia a concluzionat că nu poate fi determinat impactul terapiei asociate asupra parametrului calitatea vieții. În special, ținând seama de diferențele care nu sunt semnificative din punct de vedere statistic și care sunt observate într-un context în care lipsa de putere a studiilor nu poate fi exclusă, nu este justificată emiterea unei concluzii privind diferențele asupra calității vieții constatate în cazul asocierii medicamentului Verzenios la tratamentul hormonal, comparativ cu tratamentul hormonal administrat ca monoterapie.

În ceea ce privește siguranța:

- în studiul MONARCH-3, în grupul abemaciclib au fost observate mai multe evenimente adverse (EA) severe (31,2% comparativ cu 16,8%), EA de gradul  $\geq 3$  (61,8% comparativ cu 26,1%) și EA care au dus la întreruperea tratamentului (16,5% comparativ cu 3,1%) comparativ cu cele identificate în grupul placebo.

EA raportat cel mai frecvent pe parcursul tratamentului cu abemaciclib a fost diareea (peste 80% dintre pacienți), în majoritatea cazurilor de gradul 1 sau 2, fiind, însă, necesară administrarea de antidiareice și o reducere a dozei, chiar întreruperea tratamentului în anumite cazuri. Principalul risc important identificat în Planul de Management al Riscului a fost tromboembolia venoasă. Există diferențe între inhibitorii CDK 4/6 din punct de vedere al riscurilor importante identificate, iar principalul risc important identificat pentru palbociclib (Ibrance) este toxicitatea hematologică (mielosupresia), iar pentru Kisqali mielosupresia, toxicitatea hepatobiliară și prelungirea intervalului QT.

Având în vedere aspectele prezentate, concluziile Comisiei au fost:

- **beneficiul terapeutic aferent asocierii dintre abemaciclib și letrozol sau anastrozol a fost considerat important ca tratament de primă linie pentru stadiul metastatic al bolii, respectiv la femeile cu cancer diagnosticat în stadiu avansat, sau la femeile cu recurență tardivă în urma unui tratament hormonal adjuvant**; procentul de rambursare propus a fost de 100%;
- **beneficiu terapeutic insuficient pentru a justifica rambursarea prin Fondul pentru solidaritate națională pentru asocierea abemaciclib + un inhibitor de aromatază nesteroidian (letrozol sau anastrozol) în cazul :**
  - femeilor care nu se află în post-menopauză
  - existenței unei boli viscerale simptomatice cu impact negativ asupra prognosticului vital pe termen scurt.
- asocierea abemaciclib + exemestan nu este rambursată.



NOTĂ: La data publicării raportului Verzenios pe site-ul HAS, indicația aferentă medicamentului Kisqali evaluată în prealabil de Comisia de Transparență a fost: „Kisqali administrat în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat sau metastazat local, cu receptori hormonal (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), ca terapie hormonală inițială. „ În prezent, indicația aferentă medicamentului Kisqali aprobată de către Agenția Europeană a Medicamentului este: 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).„

Referitor la medicamentul Ibrance, indicația evaluată de către Comisia de Transparență, conform raportului cu avizul favorabil rambursării în data de 3 mai 2017, a fost: „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).„ Această indicație nu a fost modificată până în prezent.

## 2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Verzenios a fost evaluat de către instituția din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*. Raportul existent pe site-ul oficial al instituției, cu nr. TA 563, a fost publicat în data de 27 februarie 2019. Conform acestui document, medicamentul abemaciclib asociat unui inhibitor de aromatază este recomandat ca opțiune terapeutică pentru **tratamentul inițial** al cancerului de sân, **stadiile local avansat sau metastatic**, cu receptori hormonal (HR) pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ.

## 2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Verzenios a fost evaluat de către instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoția, respectiv The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul SMC 2135 a fost publicat în data de 13 mai 2019. Raportul menționează cele 3 concentrații ale medicamentului evaluat.

Medicamentul cu DCI **Abemaciclibum** este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS (sistemului național de sănătate) Scoția pentru tratamentul femeilor cu cancer mamar **metastatic sau local avansat** cu receptori hormonal (HR) pozitivi 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**. Conform rezultatelor studiului de fază III, MONARCH 3, medicamentul abemaciclib în asociere cu inhibitori de aromatază, crește semnificativ supraviețuirea fără progresia bolii, comparativ cu inhibitorii de aromatază administrați ca monoterapie. Studiul MONARCH 3 nu inclus femei aflate la pre- sau perimenopauză, însă

rezultatele acestui studiu în care au fost înrolate femei aflate în perioada post-menopauzei au fost considerate ca fiind aplicabile și femeilor aflate la pre- sau perimenopauză care primesc terapie de supresie a funcției ovariene. Aproximativ 30% dintre pacienții înrolați în studiul amintit au fost de origine asiatică, însă rezultatul obținut în privința supraviețuirii fără progresia bolii nu a fost influențat de originea etnică a pacienților. Supraviețuirea fără progresia bolii a fost crescută semnificativ statistic atât în rândul pacienților asiatici cât și în rândul pacienților aparținând rasei albe, conform analizei efectuate pe sugrupuri de pacienți.

Avizul pozitiv rambursării medicamentului abemaciclib a fost acordat avându-se în vedere beneficiile Schemei de Acces a Pacientului.

#### 2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Raportul de evaluare a medicamentului Abemaciclib emis de către instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a fost publicat pe site-ul oficial al autorității germane, fiind datat 30 ianuarie 2019 (IQWiG Reports – Commission No. A18-72). Conform raportului publicat, experții Comitetului Federal Comun din Germania au identificat 4 situații clinice, corespunzătoare categoriei de pacienți, femei al căror diagnostic a fost de cancer de sân, local avansat sau metastazat, HR-positiv, HER2-negativ, pentru care sunt recomandate anumite terapii comparator:

A1. femei aflate în postmenopauză, pentru care este recomandată terapia endocrină inițială și care nu au primit anterior terapie endocrină

Terapie comparator: Anastrozole sau letrozole sau fulvestrant sau, în cazul în care inhibitorii de aromatază nu reprezintă o opțiune adecvată, tamoxifen

A2. femei aflate în premenopauză și perimenopauză, pentru care este recomandată terapia endocrină inițială și care nu au primit anterior terapie endocrină

Terapie comparator: Tamoxifen în asociere cu medicamente ce determină supresia funcției ovariene

B1. femei aflate în postmenopauză care au primit terapie endocrină inițială

Terapie comparator: va fi stabilită în funcție de tratamentul anterior: tamoxifen, sau anastrozol, sau fulvestrant (recomandat în cazul în care se înregistrează recăderea sau progresia bolii, în pofida tratamentului antiestrogenic inițiat), sau letrozol (recomandat în cazul în care se înregistrează recăderea sau progresia bolii, în pofida tratamentului antiestrogenic inițiat) sau letrozol (recomandat în cazul în care se înregistrează recăderea sau progresia bolii, în pofida tratamentului antiestrogenic inițiat) sau exemestan (recomandat în cazul în care se înregistrează progresia bolii, în pofida tratamentului antiestrogenic inițiat) sau asocierea dintre everolimus și





exemestan (recomandat în cazul în care pacienții nu prezintă metastaze viscerale simptomatice după înregistrarea progresiei bolii, în pofida terapiei cu inhibitori de aromatază nesteroidieni).

B2. femeii aflate în premenopauză și perimenopauză care au primit terapie endocrină inițială

Terapie comparator: terapie endocrină recomandată de către medicul curant, în acord cu respectarea RCP aferent

Pentru stabilirea beneficiului adițional aferent terapiei cu abemaciclib și inhibitori de aromatază, experții germani au evaluat rezultatele studiului clinic MONARCH-3.

Rezultatele evaluării au evidențiat următoarele aspecte:

- existența unui indiciu de beneficiu adițional redus determinat de terapia asociată abemaciclib și inhibitori de aromatază (anastrozole sau letrozole) versus monoterapia cu inhibitori de aromatază (anastrozole sau letrozole), în cazul primei categorii de pacienți;
- absența beneficiilor adiționale prezentate de asocierea abemaciclib și inhibitori de aromatază versus terapiile comparator considerate, în cazul celorlalte categorii de pacienți.

În raport se menționează că existența unui beneficiu adițional prezentat de terapia asociată abemaciclib și inhibitori de aromatază va fi decisă de către experții Comitetului Federal Comun din Germania.

### **2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA**

Conform rezoluției aferente medicamentului abemaciclib administrat în asociere cu un inhibitor de aromatază, datate 2 mai 2019 și publicate pe site-ul G-BA, durata de aplicare a deciziei de rambursare pentru schema terapeutică amintită este limitată până la data de 31 decembrie 2022 pentru grupul de pacienți format din femeii aflate în postmenopauză cu cancer mamar **local avansat sau metastatic** cu receptori hormonali pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER 2) negativ, cărora nu li s-a administrat anterior tratament hormonal inițial. Prin urmare, raportul prezintă avizul pozitiv rambursării, cu restricții comparativ cu RCP.

## **3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE**

Solicitantul a depus o declarație pe proprie răspundere de către DAPP care atestă că medicamentul cu DCI Abemaciclibum este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Franța, Germania, Ungaria, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia. Conform aceluiași document:

- în 3 state membre ale UE, respectiv Cipru, Cehia și Malta au fost acordate rambursări individuale;



- în toate statele menționate, nivelul de rambursare este de 100%.

Conform rapoartelor HAS, NICE/SMC și IQWIG/G-BA, asocierea dintre abemaciclib și un inhibitor de aromatază este rambursată ca terapie de linia I și II doar de către Scoția, iar ca terapie de linia I (nu și de linia II) de către Franța și Germania.

#### 4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Medicamentele comparator propuse de solicitant sunt: DCI Ribociclibum (Kisqali) și DCI Palbociclibum (Ibrance).

DCI Ribociclibum (Kisqali) nu este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat la data 16.10.2019. Prin urmare, conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 acesta nu reprezintă un comparator pentru Verzenios.

DCI Palbociclibum (Ibrance) este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat la data 16.10.2019, fiind inclus în P3: Programul național de oncologie, la 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%,,.

Indicația pentru care medicamentul cu DCI Palbociclibum este rambursat precum și criteriile de includere, respective excludere din tratament, modul de administrare, conform O.M.S. nr. 1301/500/2008 actualizat sunt:

*„ 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: 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 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."

Reamintim că indicația pentru care a fost evaluat medicamentul Ibrance de către DETM este: „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):

1. în asocieră cu un inhibitor de aromatază,
2. în asocieră 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).,,

Terapia de primă linie reprezentată de asocierea dintre palbociclib și un inhibitor de aromatază a fost validată de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru cancerul mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, conform RCP Ibrance. În acest context precizăm că în raportul de evaluare a medicamentului Verzenios, publicat pe site-ul



Agenciei Europene a Medicamentului (EMA/551438/2018, Procedure No. EMEA/H/C/004302/0000) datat 26 iulie 2018, sunt menționate următoarele informații:

„pentru pacienții al căror diagnostic este de cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptori hormonali (HR) pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, opțiunile terapeutice sunt reprezentate de:

- ✓ *prima linie de tratament endocrin*: inhibitori de aromatază, tamoxifen, fulvestrant, asocierea dintre inhibitor de aromatază și inhibitor CDK 4/6, asocierea dintre inhibitor de aromatază și everolimus;
- ✓ *a doua linie de tratament endocrin*: inhibitori de aromatază, tamoxifen, fulvestrant, asocierea dintre fulvestrant și palbociclib, asocierea dintre un inhibitor de aromatază și everolimus, megestrol acetat."

Reamintim că medicamentul Ibrance a primit autorizația de introducere pe piață în data de 09 noiembrie 2016, iar medicamentul Kisqali în data de 22 august 2017. La data de 26 iulie 2018, asocierea dintre un inhibitor de aromatază și un inhibitor CDK 4/6, era reprezentată atât de un inhibitor de aromatază și palbociclib cât și de un inhibitor de aromatază și ribociclib.

Terapia endocrină, conform ghidului ESMO 2018, este recomandată pentru tratamentul cancerului de sân cu receptori hormonali pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, ca fiind una dintre opțiunile preferate de tratament. Terapia hormonală ca primă linie de tratament:

- depinde de tipul și de durata terapiei adjuvante hormonale precum și de timpul care a trecut de la finalizarea terapiei adjuvante hormonale.
- recomandată femeilor aflate în pre-sau peri-menopauză cu supresie a funcției ovariene, bărbaților și femeilor aflate în post-menopauză, este reprezentată de: inhibitori de aromatază, tamoxifen sau fulvestrant.

Administrarea inhibitorilor CDK 4/6 în asociere cu inhibitori de aromatază, la pacienții naivi sau pretratați cu terapie endocrină, a determinat creșterea mediane de supraviețuire fără progresia bolii (cu aproximativ 10 luni), cu un profil de siguranță acceptabil, conform ghidului ESMO 2018. Supraviețuirea globală nu a putut fi determinată în studiile efectuate. Tratamentul hormonal optim nu a fost stabilit, însă dintre opțiunile de tratament hormonal recomandate fac parte: inhibitori de aromatază, tamoxifen, fulvestrant, inhibitor de aromatază + inhibitor CDK 4/6, fulvestrant + inhibitor CDK 4/6, inhibitor de aromatază + everolimus, tamoxifen + everolimus, fulvestrant+ everolimus. În liniile ulterioare de tratament pot fi utilizate medicamentele megestrol acetat și estradiol, dar și reluarea schemelor de tratament utilizate anterior.

Având în vedere aspectele menționate, reiterăm că medicamentul cu **DCI Abemaciclibum este indicat, în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie de linia I sau ca terapie de linia II**, pentru cancerul mamar stadiu local avansat sau metastazat, cu receptori hormonali (HR) pozitivi și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, conform indicației aprobate de EMA, iar **DCI Palbociclibum este indicat, în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie de linia I** pentru aceeași patologie. Așadar, cele 2 medicamente nu au aceeași indicație și nu se adresează aceluiași segment populațional. Prin urmare, nu sunt respectate prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, privind alegerea comparatorului.



## 5. PUNCTAJ

### *Abemaciclibum în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie de linia I*

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important ca terapie de prima linie pentru cancerul de sân (stadiu metastatic și stadiu avansat)	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. NICE - raportul de evaluare publicat, aviz pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, fiind recomandată rambursarea ca terapie de primă linie pentru cancerul de sân stadiul local avansat sau metastatic	15
2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP, fiind recomandată rambursarea ca terapie de primă linie pentru cancerul de sân stadiul local avansat sau metastatic	
2.3. IQWIG / G-BA - rapoarte publicate cu aviz pozitiv cu restricții comparativ cu RCP, fiind recomandată rambursarea ca terapie de primă linie pentru cancerul de sân stadiul local avansat sau metastatic	15
<b>3. Statutul de compensare în statele membre ale UE aferent DCI Abemaciclibum:</b> 14 state rambursează terapia asociată	25
<b>4. Costurile terapiei</b>	
Comparatori nevalidați	0
<b>TOTAL pentru abemaciclib în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie de linia I, pentru cancer de sân, stadiul metastatic</b>	<b>70 puncte</b>
<b>TOTAL pentru abemaciclib în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie de linia I, pentru cancer de sân stadiul local avansat</b>	<b>70 puncte</b>

### *Abemaciclibum în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie de linia II*

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1 HAS – nu este evaluată asocierea ca terapie de linia a II-a	0
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP, fiind recomandată rambursarea ca terapie de primă linie pentru cancerul de sân stadiul local avansat sau metastatic	15
2.2. IQWIG / G-BA - rapoarte publicate - nu prezintă aviz pozitiv pentru rambursarea abemaciclib în asociere cu un inhibitor de aromatază ca terapie de linia II	0





<b>3. Statutul de compensare în statele membre ale UE aferent DCI Abemaciclibum:</b> 12 state rambursează terapia asociată ca terapie de linia II	<b>20</b>
<b>4. Costurile terapiei</b>	
<b>Comparatori nevalidați</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>35 puncte</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Abemaciclibum**

- „*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 **inclușdere 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.
- „*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 [...] la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal,*” întrunește punctajul de **neinclușdere** 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.

## 7. PRECIZĂRI DETM

Deși medicamentele propuse de către solicitant nu respectă prevederile din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, privind comparatorul, prezentăm în scop informativ, o analiză a costurilor anuale aferente acestor terapii.





### **DCI Abemaciclibum (DC Verzenios 150 mg comprimate filmate)**

Conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, Verzenios este condiționat în cutie cu blist. x 28 compr. film. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 6855,16 lei.

Conform RCP Verzenios 150 mg comprimate filmate „Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal.”

Prin urmare, costul anual al terapiei cu Verzenios 150 mg comprimate filmate este de 178,723.81 lei (6855,16/28 x2 x 365).

Conform RCP Lortanda 2,5 mg comprimate filmate „Doza de letrozol recomandată este 2,5 mg o dată pe zi,,

Conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, Lortanda 2,5 mg comprimate filmate este condiționat în cutie x blistere PVC-PVDC/Al x 30 comprimate filmate având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 65,22 lei.

Costul anual al terapiei cu Lortanda 2,5 mg comprimate filmate este 793.51 lei.

**Costul anual al schemei de tratament cu Verzenios și Lortanda este 179,517.32 lei.**

### **DCI Ribociclibum (DC Kisqali 200 mg comprimate filmate)**

Conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, Kisqali 200 mg comprimate filmate (Novartis Europharm Limited) este condiționat în cutie cu blistere X 63 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA 16,638.9 lei.

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

Kisqali trebuie administrat în asociere cu letrozol 2,5 mg sau cu un alt inhibitor de aromatază. Când Kisqali este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază, inhibitorul de aromatază trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile.

Costul anual al terapiei cu DCI Ribociclibum este de 216,899.94 lei (365/28 cicluri x 3cp/zi x 21 zile)

**Costul anual al schemei de tratament cu Kisqali și Lortanda este 217,693.45 lei.**

### **DCI Palbociclibum (DC Ibrance 125 mg capsule)**

Conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, medicamentul Ibrance 125 mg capsule (Pfizer Limited Marea Britanie) este condiționat în cutie cu blistere X 21 capsule, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 11,183.52 lei.



Conform RCP-ului, doza recomandată este de 125 mg (o capsula de 125 mg) de palbociclibum, administrată o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, fără administrare de tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. Tratamentul cu Ibrance trebuie să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă. Atunci când este administrat concomitent cu palbociclibum, inhibitorul de aromatază trebuie administrat în conformitate cu schema de tratament prezentată în Rezumatul caracteristicilor produsului.

Costul anual al terapiei cu DCI palbociclibum este de 145,785.17 lei (365/28 cicluri x 11,183.52 /21 x 21zile).

**Costul anual al schemei de tratament cu Ibrance și Lortanda este 146,578.68 lei.**

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Abemaciclibum ,, *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,,.*

Raport finalizat in data de: 16.03.2020

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**