



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

PALBOCICLIBUM

INDICAȚII

TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR AVANSAT LOCAL SAU METASTATIC POZITIV PENTRU RECEPTORUL PENTRU HORMONI (HR) ȘI NEGATIV PENTRU RECEPTORUL 2 PENTRU FACTORUL UMAN DE CREȘTERE EPIDERMALĂ (HER2):

- **ÎN ASOCIERE CU FULVESTRANT LA FEMEI CĂRORA LI S-A ADMINISTRAT TRATAMENT ENDOCRIN ANTERIOR.**

LA FEMEILE ÎN PRE- SAU PERIMENOPAUZĂ, TRATAMENTUL ENDOCRIN TREBUIE COMBINAT CU UN AGONIST AL HORMONULUI DE ELIBERARE AL HORMONULUI LUTEINIZANT (LHRH).

Data depunerii dosarului 28145

Număr dosar 23.08.2018

Recomandare: Actualizarea protocolului in asociere cu fulvestrant la femei carora li s-a administrat tratament endocrin anterior 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) , la femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PALBOCICLIBUM

1.2. DC: IBRANCE

1.3 Cod ATC: L01XE33

1.4. Data eliberării APP: 09.11.2016

1.5. Deținătorul de APP: PFIZER LIMITED- MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Capsulă
Concentrații	75 mg, 100 mg și 125 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajelor	1) Ibrance 100 mg - cutie cu blistere din PVC-PCTFE-PVC/Al x 21 capsule 2) Ibrance 125 mg - cutie cu blistere din PVC-PCTFE-PVC/Al x 21 capsule 3) Ibrance 75 mg - cutie cu blistere din PVC-PCTFE-PVC/Al x 21 capsule

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1)-3) 11183,52 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1)-3) 532,54 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Ibrance [1]

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>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):</p> <ul style="list-style-type: none">◆ în asociere cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior <p>La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).</p>	<p>125 mg palbociclib/pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1)- pentru a cuprinde un ciclu complet de 28 de zile.</p> <ul style="list-style-type: none">❖ Fulvestrant+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 palbociclib și fulvestrant și pe	<p>Tratamentul cu IBRANCE trebuie să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.</p>



	<p>parcursul duratei acestuia, femeile la pre-/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH.</p> <p>Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.</p>	
--	--	--

Nu a fost stabilită doza medie zilnică pe site-ul WHO/ATC.

Ajustări ale dozei Se recomandă modificarea dozei de Ibrance în funcție de profilul de siguranță și de tolerabilitate al fiecărui pacient. Controlul unora dintre reacțiile adverse poate necesita întreruperi/întârzieri temporare ale dozei și/sau reducerea dozei sau întreruperea permanentă conform schemelor de reducere a dozei prevăzute în Tabelele 1, 2 și 3

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de IBRANCE pentru reacții adverse

Nivelul dozei	Doză
Doza recomandată	125 mg/zi
Prima reducere a dozei	100 mg/zi
A doua reducere a dozei	75 mg/zi*

*Dacă este nevoie în continuare de reducere a dozei sub 75 mg/zi, întrerupeți tratamentul.

Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ibrance și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 15 din primele 2 cicluri, și așa cum este indicat clinic.

În cazul pacienților care prezintă neutropenie de grad 1 sau 2, maxim, în primele 6 cicluri, hemogramele complete pentru ciclurile ulterioare trebuie monitorizate la fiecare 3 luni, înainte de începutul unui ciclu și așa cum este indicat clinic.

Se recomandă un număr absolut de neutrofile (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ și un număr de trombocite $\geq 50000/\text{mm}^3$ pentru administrarea medicamentului Ibrance.





Tabelul 2. Modificările și controlul dozei de IBRANCE – toxicități hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 3 ^a	<p><u>Ziua 1 a ciclului:</u> Opriți temporar administrarea IBRANCE, până la remiterea la Grad ≤ 2, și repetați monitorizarea hemogramei complete peste 1 săptămână. Atunci când evenimentul se remite la Grad ≤ 2, începeți ciclul următor cu <i>aceeași doză</i>.</p> <p><u>Ziua 15 a primelor 2 cicluri:</u> În caz de Grad 3 în ziua 15, continuați IBRANCE cu <i>doza curentă</i> pentru a finaliza ciclul și repetați hemograma completă în ziua 22. În caz de Grad 4 în ziua 22, consultați instrucțiunile de mai jos privind modificarea dozei pentru Gradul 4.</p> <p>Luați în considerare reducerea dozei în cazuri de recuperare prelungită (>1 săptămână) în urma neutropeniei de Grad 3 sau de neutropenie de Grad 3 recurentă în ziua 1 a ciclurilor ulterioare.</p>
Grad 3 ANC ^b (<1000 până la 500/mm ³) + febră $\geq 38,5$ °C și/sau infecție	<p>În orice moment: Opriți temporar administrarea IBRANCE până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2. Reluați cu următoarea doză mai scăzută.</p>
Grad 4 ^a	<p>În orice moment: Opriți temporar administrarea IBRANCE până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2. Reluați cu următoarea doză mai scăzută.</p>

Clasificare conform CTCAE 4.0.

ANC=număr absolut de neutrofile; CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, LIVN=limita inferioară a valorilor normale

a. Tabelul se aplică tuturor reacțiilor adverse hematologice cu excepția limfopeniei (dacă nu este asociată cu evenimente clinice, de exemplu infecții oportuniste).

b. ANC: Grad 1: ANC < LIVN - 1500/mm³; Grad 2: ANC 1000 - <1500/mm³; Grad 3: ANC 500 - <1000/mm³; Grad 4: ANC <500/mm³.

Tabelul 3. Modificările și controlul dozei de IBRANCE – toxicități non-hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad ≥ 3 toxicitate non-hematologică (dacă persistă în ciuda tratamentului medical)	<p>Opriți temporar administrarea până se remit simptomele la:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad ≤ 1; • Grad ≤ 2 (dacă nu se consideră drept risc de siguranță pentru pacient) <p>Reluați cu următoarea doză mai scăzută.</p>

Clasificare conform CTCAE 4.0.

CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară nicio ajustare a dozei de Ibrance la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență hepatică

- insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B)- nu este necesară ajustarea dozei de Ibrance,



- *insuficiență hepatică severă (Clasa ChildPugh C) - doza recomandată de Ibrance este de 75 mg/zi conform schemei 3/1.*

Insuficiență renală

- *insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [CrCl] \geq 15 ml/minut) - nu este necesară ajustarea dozei de Ibrance,*
- *pentru pacienții care necesită hemodializă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a oferi recomandări privind ajustarea dozei la această grupă de pacienți.*

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea medicamentului Ibrance la copii și adolescenți cu vârsta ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite, deoarece nu există date disponibile.

2. CANCERUL MAMAR ÎN ROMÂNIA

Cancerul mamar reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în România, reprezentând **prima cauză de mortalitate (8,68%) pentru femeile din grupa de vârstă 15-49 ani. Conform datelor Globocan 2018, România înregistrează o mortalitate anuală comparabilă cu media europeană, deși incidența raportată a cancerului mamar în România este cu 30% mai mică.**

3. DATE DE EFICACITATE SI SIGURANTA

La baza aprobării administrării palbociclib în combinație cu fulvestrant au stat rezultatele din studiul clinic *randomizat de fază 3 PALOMA-3*.

Eficacitatea palbociclib în combinație cu fulvestrant față de fulvestrant plus placebo a fost evaluată într-un studiu multicentric internațional randomizat, dublu orb, cu grupuri paralele, efectuat la femei cu cancer mamar HR-pozitiv, HER2-negativ avansat local care nu putea fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă sau metastatic, indiferent de starea lor referitoare la menopauză, a căror boală a progresat după tratamentul endocrin anterior în configurație (neo)adjuvantă sau metastatică.

În total, 521 de femei în pre/peri- și postmenopauză care au progresat după sau în interval de 12 luni de la terminarea tratamentului endocrin adjuvant, ori după sau în interval de 1 lună de la tratamentul endocrin anterior pentru boală în stadiu avansat, au fost randomizate 2:1 către palbociclib plus fulvestrant sau placebo plus fulvestrant și stratificate după sensibilitatea dovedită la tratamentul hormonal anterior, starea referitoare la menopauză la intrarea în studiu (pre-/peri- versus postmenopauză) și prezența metastazelor viscerale. Femeile la pre-/peri-/menopauză au primit



agonistul LHRH goserelin. Pacientele cu boală viscerală simptomatică avansată/metastatică, cu risc, pe termen scurt, de complicații care pun viața în pericol (incluzând pacienți cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfagită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacienții au continuat să primească tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragere a consimțământului, oricare a survenit mai întâi. Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul palbociclib plus fulvestrant și brațul placebo plus fulvestrant. Vârsta mediană a pacienților înrolați în acest studiu a fost de 57 de ani (interval 29 – 88). În fiecare braț de tratament majoritatea pacienților au fost caucaziene, au avut o sensibilitate dovedită la tratamentul hormonal anterior și erau în postmenopauză. Aproximativ 20% dintre pacienți erau în pre-/perimenopauză. Toate pacienții au primit tratament sistemic anterior și majoritatea pacienților din fiecare braț de tratament a primit un regim anterior de chimioterapie pentru diagnosticul lor primar. Mai mult de jumătate (62%) au avut un SP ECOG de 0, 60% au avut metastaze viscerale și 60% au primit mai mult de 1 regim hormonal anterior pentru diagnosticul lor primar.

Obiectivul primar al studiului a fost SFP evaluată de investigator, în conformitate cu RECIST 1.1. Analizele SFP de susținere s-au bazat pe o evaluare radiologică centrală independentă. Obiectivele secundare au inclus RO, RBC, SG, siguranța și criteriul compus al intervalului de timp până la deteriorare (ITD) pentru durere. Studiul și-a atins obiectivul primar de a prelungi SFP evaluată de investigator la analiza intermediară realizată la 82% din evenimentele SFP planificate; rezultatele au intersectat limita de eficacitate prespecificată Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), demonstrând o prelungire semnificativă statistic a SFP și un efect semnificativ clinic al tratamentului.

A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces la brațul palbociclib plus fulvestrant la toate subgrupurile individuale de pacienți definite de factorii de stratificare și caracteristicile de la momentul inițial. Aceasta a fost evidentă pentru femeile la pre-/perimenopauză (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,28 – 0,75]) și la femeile în postmenopauză (RR de 0,52 [ÎI 95%: 0,40 – 0,66]) și la pacienții cu localizare viscerală a bolii metastatice (RR de 0,50 [ÎI 95%: 0,38 – 0,65]) și cu localizare non-viscerală a bolii metastatice (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,33 – 0,71]). Au fost de asemenea observate beneficii indiferent de liniile de tratament anterior în configurația metastatică, fie 0 (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,37 – 0,93]), 1 (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,32 – 0,64]), 2 (RR de



0,48 [ÎI 95%: 0,30 – 0,76]), sau ≥ 3 linii (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,28 – 1,22]). Rezultate adiționale de eficacitate (RO și TRT) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală sunt prezentate în Tabelul 1

Tabel 1. Rezultatele de evaluare a eficacității în boala viscerală și non-viscerală din studiul PALOMA-3 (populația cu intenție de tratament)

	Boală viscerală		Boală non-viscerală	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
RO* [% (ÎI 95%)]	28,0 (21,7 – 34,3)	6,7 (2,7 – 13,3)	11,3 (6,6 – 17,8)	11,6 (5,1 – 21,6)
TRT*, Mediană [luni (interval)]	3,8 (3,5 – 14,0)	3,6 (3,5 – 7,4)	3,7 (1,9 – 5,7)	3,6 (3,4 – 3,7)

* Rezultate ale răspunsului pe baza răspunsurilor confirmate.

N=număr de pacienți; ÎI=interval de încredere; RO=răspuns obiectiv; TRT=timpul până la primul răspuns tumoral.

Simptomele raportate de pacienți au fost evaluate utilizând chestionarul privind calitatea vieții (QLQ)-C30 de la Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC) și modulul său pentru cancerul mamar (EORTC QLQ-BR23). În total, 335 de pacienți din brațul de tratament cu palbociclib plus fulvestrant și 166 de pacienți din brațul de tratament cu fulvestrant în monoterapie au completat chestionarul la momentul inițial și la cel puțin o vizită ulterioară momentului inițial.

Intervalul de timp până la deteriorare a fost prestabilit ca intervalul de timp între momentul inițial și prima creștere cu ≥ 10 puncte față de momentul inițial a punctajelor cu privire la simptomul durere. Adăugarea palbociclib la fulvestrant a dus la ameliorarea simptomelor prin întârzierea semnificativă a intervalul de timp până la deteriorare pentru durere comparativ cu placebo plus fulvestrant (mediana 8,0 luni versus 2,8 luni; RR = 0,64 [ÎI 95% 0,49 - 0,85]; p <0,001).

I. Definiția afecțiunii

Cancerul mamar este o afecțiune care poate fi descrisă prin patru caracteristici, care permit diferențierea celulelor neoplazice de cele normale:

1. clonalitatea –originea neoplasmului este reprezentată de o singură celulă stem care va prolifera și va forma o clonă de celule canceroase;



2. autonomia-creșterea celulelor neoplazice nu este controlată adecvat de biochimia și fiziologia normală;
3. anaplazia -nu există o diferențiere celulară normală, coordonată;
4. metaplazia-celulele canceroase prezintă proprietatea de creștere discontinuă și de diseminare la distanță

II. Stadializarea afecțiunii

Stadiul 0

Tumora este non-invazivă și de dimensiuni foarte mici.

Stadiul 1

Tumora nu depășește 2 cm și nu există alte urme de cancer (T1N0).

Stadiul 2

Tumora are dimensiuni cuprinse între 2 și 5 cm și/sau implică ganglionii limfatici axiali (T2N0; T1N1; T2N1).

Stadiul 3

Tumora este mai mare de 5 cm și implică mai mulți ganglioni limfatici axiali dar nu s-a răspândit către alte organe (T1N2; T2N2; T3N0; T3N1; T3N2; T4N0; T4N1; T4N2; T4N3).

Stadiul 4

Cancerul s-a răspândit către ganglionii limfatici și către alte organe (M1).

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonal (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.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de IBRANCE la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei de IBRANCE pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq 1 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și aspartat aminotransferaza [AST] $> 1 \times$ LSVN sau



bilirubina totală > 1,0 până la $1,5 \times \text{LSVN}$ și orice AST). Sunt disponibile date insuficiente de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (bilirubina totală > $1,5 \times \text{LSVN}$ și orice AST) pentru a oferi orice recomandări privind ajustarea dozei. Administrați IBRANCE la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă numai după evaluarea cu atenție a potențialelor beneficii și riscuri, cu monitorizarea riguroasă a semnelor de toxicitate .

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei de IBRANCE pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei $[\text{CrCl}] \geq 30 \text{ ml/min}$). Sunt disponibile date insuficiente de la pacienți cu insuficiență renală severă ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) sau care necesită hemodializă pentru a oferi orice recomandări privind ajustarea dozei. Administrați IBRANCE la pacienții cu insuficiență renală severă numai după evaluarea cu atenție a potențialelor beneficii și riscuri, cu monitorizarea riguroasă a semnelor de toxicitate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IBRANCE la copii și adolescenți cu vârsta ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

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

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

Atunci când este administrat concomitent cu palpociclib, 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 palpociclib și inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

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

Modificarea dozelor:

Se recomandă modificarea dozei de IBRANCE în funcție de profilul de siguranță și de tolerabilitate al fiecărui pacient. Controlul unora dintre reacțiile adverse poate necesita întreruperi/întârzieri temporare ale dozei și/sau reducerea dozei sau întreruperea permanentă conform schemelor de reducere a dozei prevăzute în Tabelele 1, 2 și 3 .

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de IBRANCE pentru reacții adverse



Nivelul dozei	Doză
Doza recomandată	125 mg/zi
Prima reducere a dozei	100 mg/zi
A doua reducere a dozei	75 mg/zi*

Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu IBRANCE și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri, și așa cum este indicat clinic. Se recomandă un număr absolut de neutrofile (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ și un număr de trombocite $\geq 50000/\text{mm}^3$ pentru administrarea IBRANCE.

Tabelul 2. Modificările și controlul dozei de IBRANCE – toxicități hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 3a	Ziua 1 a ciclului: Oprți temporar administrarea IBRANCE, repetați monitorizarea hemogramei complete peste 1 săptămână. Atunci când evenimentul se remite la Grad ≤ 2 , începeți ciclul următor cu <i>aceeași doză</i> . Ziua 14 a primelor 2 cicluri: Continuați IBRANCE cu doza curentă pentru a finaliza ciclul. Repetăți hemograma completă în ziua 21. Luați în considerare reducerea dozei în cazuri de recuperare prelungită (>1 săptămână) în urma neutropeniei de Grad 3 sau de neutropenie de Grad 3 recurentă la ciclurile ulterioare.
Grad 3 ANCb (<1000 până la $500/\text{mm}^3$) + febră $\geq 38,5$ °C și/sau infecție	Oprți temporar administrarea IBRANCE până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2 . Reluați cu următoarea doză mai scăzută.
Grad 4a	Oprți temporar administrarea IBRANCE până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2 . Reluați cu următoarea doză mai scăzută.



ANC=număr absolut de neutrofile; CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, LIVN=limita inferioară a valorilor normale

a. Tabelul se aplică tuturor reacțiilor adverse hematologice cu excepția limfopeniei (dacă nu este asociată cu evenimente clinice, de exemplu infecții oportuniste).

b. ANC: Grad 1: ANC < LIVN - 1500/mm³; Grad 2: ANC 1000 - <1500/mm³; Grad 3: ANC 500 - <1000/mm³; Grad 4: ANC <500/mm³.

Tabelul 3. Modificările și controlul dozei de IBRANCE – toxicități non-hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad ≥3 toxicitate non-hematologică (dacă persistă în ciuda tratamentului medical)	Oprii temporar administrarea până se remit simptomele la: -Grad ≤ 1; -Grad ≤ 2 (dacă nu se consideră drept risc de siguranță pentru pacient) Reluați cu următoarea doză mai scăzută.

Clasificare conform CTCAE 4.0.

CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- 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. 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

VIII. 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.

4. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

4.1 Creare adresabilitate pacienti

- În acest moment, în cazul apariției rezistenței la tratamentul hormonal specific, **1725 de paciente diagnosticate** cu cancer de sân metastatic HR+/HER2- nu au o alternativă terapeutică optimală (cu cel mai mare grad de recomandare) conform ghidurilor internaționale de tratament (ESMO/ABC4).

-Rezistența la terapia endocrină este frecvent observată la pacientele cu cancer de sân avansat / metastatic HR + / HER2 negativ tratate cu terapie hormonală. Deși terapia hormonală este una dintre cel mai eficiente tratamente pentru cancerul de sân metastatic HR +, eficacitatea acesteia este limitată de ratele ridicate ale rezistenței și rezistenței de novo dobândite în timpul tratamentului¹. Aproximativ 30% dintre pacientele cu boală metastatică au o regresie obiectivă a tumorii cu tratament endocrin inițial, și în jur de 20% au o boală stabilă prelungită. Aproximativ 25% dintre pacientele cu boală HR + au rezistență endocrină intrinsecă². În plus, persoanele care răspund la terapia endocrină inițială vor avea în cele din urmă progresia bolii ca rezultat al rezistenței dobândite.

-SFP-ul evaluat de investigator a fost obiectivul principal în studiul PALOMA-3². Analiza intermediară SFP urma să fie efectuată după cel puțin 143 evenimente SFP evaluate de investigator (aproximativ 60% din totalul evenimentelor PFS așteptate la momentul analizei finale). Datorită ratei ridicate de înrolare în studiul PALOMA-3, au fost incluse în analiza intermediară un total de 195 de evenimente(82% din totalul evenimentelor SFP finale planificate)

-Beneficiul clinic al IBRANCE în asociere cu fulvestrant comparativ cu fulvestrant în monoterapie este consecvent la toate femeile cu cancer de sân avansat / metastatic HR + / HER2- care au primit anterior tratament endocrin indiferent de statusul menopauzei.

-O analiză ulterioară a demonstrat în brațul IBRANCE + fulvestrant un SFP evaluat de investigator semnificativ statistic mai mare comparativ cu placebo plus fulvestrant; 11,2 luni față de 4,6 luni, Hazard Ratio 0,50, CI 95%, 0,4 -0,62, P <0,000001.

-Analiza supraviețuirii din PALOMA-3 a indicat o tendință favorabilă în brațul IBRANCE plus fulvestrant comparativ cu placebo plus fulvestrant, dar nesemnificativ statistic. Supraviețuirea mediană a fost de 34,9 luni în brațul IBRANCE și 28 de luni în brațul placebo (hazard ratio 0.79 95% CI (0.63–1.00) P=0.055.



- Evenimentele adverse legate de administrarea IBRANCE și fulvestrant sunt în general tolerabile și ușor de gestionat prin întreruperea dozelor, reducerea dozei și / sau terapia medicală standard.

- Cel mai recent ghid ESMO publicat în Iulie 2018 recomandă Inhibitor CDK 4/6 (inclusiv IBRANCE) în combinație cu Fulvestrant la pacienții tratați anterior cu terapie hormonală, fapt ce aduce o îmbunătățire semnificativă a medianeii supraviețuirii fără progresie (median SFP) de 6-7 luni precum și a îmbunătățirii calității vieții, fiind una dintre opțiunile preferate, dacă anterior nu a fost utilizat un inhibitor CDK 4/6.

- Deși există numeroase opțiuni de tratament, cancerul de sân metastatic rămâne practic o afecțiune incurabilă. Creșterea supraviețuirii acestor pacienți este observată în sistemele medicale cu acces la cele mai bune opțiuni de tratament, în special în cazurile cu cancer metastatic *de novo*. Cancerul de sân metastatic recurent devine progresiv mai dificil de tratat, existând o nevoie medicală în creștere.

4.2 Nivel de compensare similar

DCI palbociclibum, este inclusă în *Lista* cuprinzând DCI corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe baza de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și DCI-urile corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate în sublista C, secțiunea C2, la punctul P3 Programul Național de Oncologie.

4.3 Dovada compensării in țările UE

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Palbociclibum este rambursat în 18 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100%.

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. 487/2017 care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014, O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul cu **DCI Palbociclibum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adaugare** automata in *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.*

6. RECOMANDĂRI



Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sanatatii si al Presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Palbociclibum** cu indicația: „tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2) în asociere cu fulvestrant la femeii 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)”, astfel incat medicamentul sa se administreze pacientilor cu cancer mamar avansat local sau metastatic pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2) , la femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

7. Bibliografie

1. <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/Numar%20pacienti%20eligibili%20comunicati%20de%20comisiile%20de%20specialitate%20ale%20MS%20-situatie%2031.07.2018.pdf>
2. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011; 62 : 233-47.
3. Massimo Cristofanilli, Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial, *Lancet Oncol* 2016; 17: 425–39
4. Turner NC, et al. *N Engl J Med* 2018;3 79:1926–1936
5. Cardoso et. Al 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. *Annals of Oncology* 29: 1634–1657, 2018
6. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167(2): 579–590.
7. Holzel D, Eckel R, Bauerfeind I et al. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(9): 1701–1712.

Realizat și întocmit
Dr. Alina Malaescu

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu