



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RIBOCICLIBUM

INDICAȚIE: *tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asocieră cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca terapie hormonală inițială, sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară*

Data depunerii dosarului

05.06.2020

Numărul dosarului

9115

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unor segmente populaționale



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ribociclibum
- 1.2. DC: Kisqali 200 mg comprimate filmate¹
- 1.3. Cod ATC: L01XE42
- 1.4. Data eliberării APP: 17 decembrie 2018
- 1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda
- 1.6. Tip DCI: cunoscut
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului⁴

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	200 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. PCTFE/PVC x 63 compr. film.

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 09.02.2021⁴

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	16,638.90 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	264.109 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Kisqali 200 mg comprimate filmate¹

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali (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.</p> <p>La femeile în premenopauză sau perimenopauză, terapia hormonală trebuie asociată cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).</p>	<p>Doza recomandată este de 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) de ribociclib, 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.</p> <p>Kisqali trebuie administrat în asociere cu letrozol 2,5 mg, cu un alt inhibitor de aromatază sau cu fulvestrant 500 mg.</p> <p>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</p> <p>Când Kisqali este utilizat în asociere cu fulvestrant, fulvestrant se administrează intramuscular în zilele 1, 15 și 29 și ulterior o dată pe lună.</p>	<p>Durata medie a tratamentului nu este menționată.</p> <p>Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacienta prezintă beneficii clinice în urma terapiei sau până la apariția toxicității inacceptabile.</p>



Alte informații din RCP Kisqali 200 mg comprimate filmate:

Tratamentul la femeile în premenopauză și perimenopauză cu asocieri aprobate cu Kisqali trebuie să includă și un agonist LHRH în conformitate cu practica clinică locală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă o doză inițială de 200 mg. Kisqali nu a fost studiat la pacienți cu cancer mamar cu insuficiență renală severă

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh). Paciențele cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) și severă (clasa C Child-Pugh) pot prezenta o expunere crescută (de mai puțin de 2 ori) la ribociclib. Se recomandă administrarea dozei inițiale de Kisqali 400 mg, o dată pe zi.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Kisqali la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor la paciențele cu vârsta peste 65 ani.

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 09.12.2020, aflat în vigoare la data redactării acestui raport, medicamentul cu DCI Ribociclibum este inclus în P3: Programul național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este poziționat la nr. 138 cu adnotarea specifică contractelor cost-volum [2].

În O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat cu ultima completare din data de 12.02.2021, protocolul aferent DCI Ribociclibum *) Introdus prin O. nr. 866/649/2020 de la data de 1 iunie 2020, este următorul [3]:

„ I. Indicații

Ribociclib este indicat în tratamentul femeilor aflate în post-menopauza 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 paciențele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt

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

II. Criterii de includere:

- 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
- 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. Atunci când este administrat concomitent cu Ribociclib, 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 Ribociclib și Letrozol trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB - conform tabelor 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 Kisqali. După inițierea tratamentului, 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,,.



1) Crearea adresabilității pentru pacienți

1.1. paciente în premenopauză sau perimenopauză cu neoplasm mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), pentru care este recomandată terapia asociată ribociclib cu un inhibitor de aromatază nesteroidian (IANS);

1.2.1. paciente cu neoplasm mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), pentru care este recomandată terapia asociată ribociclib cu fulvestrant, ca terapie hormonală inițială;

1.2.2. paciente cu neoplasm mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal (RH) pozitivi și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), pentru care este recomandată terapia asociată ribociclib cu fulvestrant, ca terapie recomandată după administrarea unei terapii hormonale anterioare

Amintim că medicamentul ribociclib este un inhibitor selectiv al kinazelor ciclin-dependente 4 și 6 (CDK). Aceste kinaze sunt activate la legarea la D-ciclina și joacă un rol crucial în căile de semnalizare care duc la progresia și proliferarea celulară. Complexul ciclina D-CDK4/6 reglează progresia ciclului celular prin fosforilarea proteinei retinoblastom (pRb).

In vitro, ribociclib a scăzut fosforilarea pRb, determinând oprirea în faza G1 a ciclului celular și a redus proliferarea celulară în liniile celulare ale cancerului mamar.

In vivo, tratamentul cu substanță activă unică, ribociclib, a determinat regresia tumorii, care s-a corelat cu inhibarea fosforilării pRb [1].

Eficacitatea și siguranța medicamentului ribociclib în asocierea cu un inhibitor de aromatază nesteroidian au fost evaluate în cadrul studiului clinic cu protocol CLEE011E2301 (MONALEESA-7) [1].

La acest studiu clinic multicentric de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, au participat paciente aflate la premenopauză și perimenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu receptori hormonal pozitivi și fără HER2. Terapiile administrate au fost reprezentate de ribociclib în asociere cu IANS sau tamoxifen plus goserelin versus placebo în asociere cu un IANS sau tamoxifen plus goserelin.

Pacientele înrolate nu primiseră tratament hormonal anterior în contextul cancerului mamar în stadiu avansat.

672 de paciente care au fost randomizate într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie ribociclib 600 mg + IANS/tamoxifen + goserelin (n=335), fie placebo + IANS/tamoxifen + goserelin (n=337). Randomizarea a fost stratificată în funcție de:

- prezența metastazelor hepatice și/sau pulmonare (Da [n=344 (51,2%)] versus Nu [n=328 (48,8%)]),
- chimioterapie anterioară pentru boală avansată (Da [n=120 (17,9%)] versus No [n=552 (82,1%)])



- medicamentul utilizat în asocierea hormonală IANS și goserelin [n=493 (73,4%)] versus tamoxifen și goserelin [n=179 (26,6%)].

Informațiile demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele de studiu. Ribociclib a fost administrat oral, în doză de 600 mg zilnic, timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile, în asociere cu IANS (letrozol 2,5 mg sau anastrozol 1 mg) sau tamoxifen (20 mg) administrat oral, o dată pe zi, timp de 28 zile și goserelin (3,6 mg) administrat subcutanat, la interval de 28 zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Pacientelor nu li s-a permis să treacă de la placebo la ribociclib pe durata studiului sau după progresia bolii. De asemenea, nu s-a permis schimbarea medicamentelor utilizate în cadrul asocierii hormonale.

Valoarea mediană a vârstei pacientelor înrolate în studiu a fost de 44 ani (interval 25 - 58), 27,7% dintre paciente având o vârstă mai mică de 40 ani.

Cele mai multe dintre pacientele participante au fost de rasă caucaziană (57,7%), asiatică (29,5%) sau neagră (2,8%) și aproape toate pacientele (99,0%) au avut un status de performanță ECOG inițial de 0 sau 1.

Anterior înrolării în studiu, 14% dintre cele 672 de paciente, primiseră anterior chimioterapie pentru boala metastatică, 32,6% dintre paciente primiseră anterior chimioterapie în context adjuvant, iar 18,0% în context neoadjuvant; 39,6% dintre paciente primiseră terapie hormonală în context adjuvant și 0,7% în context neoadjuvant.

40,2% dintre paciente au prezentat boală metastatică de novo, 23,7% au prezentat numai afectare osoasă, iar 56,7% dintre paciente au prezentat afectare viscerală.

Obiectivul final principal al studiului reprezentat de supraviețuirea fără progresia bolii a fost atins, conform rezultatelor obținute la analiza primară efectuată după înregistrarea unui număr de 318 evenimente cu supraviețuire fără progresie a bolii (SFP).

Rezultatele principale privind eficacitatea au fost susținute de rezultatele SFP obținute pe baza evaluării radiologice centrale independente efectuată în regim orb.

Timpul median de urmărire la momentul analizei primare SFP a fost de 19,2 luni.

În populația generală de studiu, rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacientele care au primit ribociclib+ IANS/tamoxifen + goserelin comparativ cu pacientele care au primit placebo + IANS/tamoxifen + goserelin (risc relativ de 0,553, ÎI 95%: 0,441, 0,694, valoare p unilaterală test log-rank stratificat $9,83 \times 10^{-8}$), cu un efect semnificativ clinic al tratamentului.

Valoarea mediană a SFP a fost de 23,8 luni (ÎI 95%: 19,2, NE) pentru pacientele tratate cu ribociclib + IANS/tamoxifen + goserelin respectiv de 13,0 luni (ÎI 95%: 11,0, 16,4) pentru paciente care au primit placebo + IANS/tamoxifen+ goserelin.



Rezultatele privind SFP obținute pe baza evaluării radiologice centrale independente efectuate în regim orb a unui subset selectat aleatoriu de aproximativ 40% dintre pacientele randomizate, au susținut rezultatele principale privind eficacitatea obținute pe baza evaluării investigatorului (risc relativ de 0,427; ÎI 95%: 0,288, 0,633).

La momentul analizei principale a SFP, datele privind supraviețuirea generală nu au fost mature, fiind înregistrate 89 (13%) de decese (RR 0,916 [ÎI 95%: 0,601, 1,396]).

Rata generală de răspuns (RGR), conform evaluării investigatorului, obținute pe baza RECIST v1.1, a fost mai mare pe brațul cu ribociclib (40,9%; ÎI 95%: 35,6, 46,2) comparativ cu brațul placebo (29,7%; ÎI 95%: 24,8, 34,6, p=0,00098).

Rata beneficiului clinic observat (RBC) a fost mai mare pe brațul cu ribociclib (79,1%; ÎI 95%: 74,8, 83,5) comparativ cu brațul placebo (69,7%; ÎI 95%: 64,8, 74,6, p=0,002).

În analiza prespecificată pe subgrup care a inclus un număr de 495 de paciente care primiseră ribociclib sau placebo în asociere cu IANS + goserelin, valoarea mediană a SFP a fost de 27,5 luni (ÎI 95%: 19,1, NE) în subgrupul cu ribociclib + IANS și de 13,8 luni (ÎI 95%: 12,6, 17,4) în subgrupul placebo + IANS [RR: 0,569; ÎI 95%: 0,436, 0,743].

Rezultatele obținute în subgrupul tratat cu ribociclib + IANS au fost constante, analiza fiind efectuată în funcție de criteriile de vârstă, rasă, chimioterapie adjuvantă/neoajuvantă sau terapii hormonale anterioare, implicare hepatică și/sau pulmonară și boală metastatică exclusiv osoasă.

Rezultatelor obținute în urma centralizării datelor din 30 noiembrie 2018 în privința supraviețuirii generale sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel: MONALEESA-7 – Rezultate privind eficacitatea (SG)

Analiză actualizată (data centralizării 30 noiembrie 2018)		
Supraviețuire generală, populația generală a studiului	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Număr de evenimente – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
SG mediană [luni] (ÎI 95%)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8, NE)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,712 (0,535, 0,948)	
valoare p ^a	0,00973	
Supraviețuire generală, subgrup IANS	Ribociclib 600 mg n=248	Placebo n=247
Număr de evenimente – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
SG mediană [luni] (ÎI 95%)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4, NE)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,699 (0,501, 0,976)	

ÎI=interval de încredere, NE=neestimabil, N=număr de pacienți; a valoarea p este obținută din testul log-rank unilateral, stratificat după metastaze pulmonare și/sau hepatice, administrare de chimioterapie anterioară pentru boală în stadiu avansat, și terapie endocrină concomitentă conform IRT (tehnologie cu răspuns interactiv)

În a doua analiză efectuată pentru determinarea supraviețuirii globale (SG), a fost atins criteriul final secundar, fiind demonstrată o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG.

Suplimentar, probabilitatea progresiei bolii la administrarea liniei următoare de tratament sau probabilitatea de deces (SFP2) la pacienții care au primit ribociclib în studiu a fost mai mică, în comparație cu pacienții din brațul de



tratament în care s-a administrat placebo, fiind înregistrată o valoare aferentă RR de 0,692 (ÎI 95%: 0,548, 0,875) raportată la populația generală a studiului.

Valoarea mediană a SFP2 a fost de 32,3 luni (ÎI 95%: 27,6, 38,3) pe brațul de tratament în care s-a administrat placebo și nu a fost atinsă (ÎI 95%: 39,4, NE) pe brațul cu ribociclib.

Rezultate similare au fost observate pentru grupul în care s-au administrat IANS, fiind obținută o valoare aferentă RR de 0,660 (ÎI 95%: 0,503, 0,868) și o valoare mediană a SFP2 de 32,3 luni (ÎI 95%: 26,9, 38,3) pe brațul cu placebo, comparativ (ÎI 95%: 39,4, NE) cu brațul cu ribociclib, pe care nu a fost atins rezultatul preconizat.

Eficacitatea și siguranța medicamentului ribociclib în asocierea cu fulvestrant au fost evaluate în cadrul studiului clinic cu protocol CLEE011F2301 (MONALEESA-3). La acest studiu multicentric, randomizat, de fază III, dublu-orb, controlat cu placebo au participat paciente aflate în postmenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu RH pozitivi și fără HER2, cărora fie li se administrase anterior numai o linie de tratament hormonal fie nu primiseră anterior niciun tratament. Au fost înrolate 726 de femei. Terapiile administrate în studiu au fost repartizate în raport de 2:1 pe 2 brațe de tratament și au fost reprezentate de ribociclib în asociere cu fulvestrant versus fulvestrant în monoterapie.

Valoarea mediană a vârstei pacientelor înrolate în acest studiu a fost de 63 ani (interval 31 - 89). 46,7% dintre paciente au avut vârsta de 65 ani și peste, inclusiv 13,8% dintre paciente cu vârsta de 75 ani și peste.

Pacientele înrolate în studiu au fost de rasă caucaziană (85,3%), asiatică (8,7%) sau neagră (0,7%) și aproape toate pacientele (99,7%) au avut un status de performanță ECOG inițial de 0 sau 1.

În acest studiu au fost incluse paciente din prima și a doua linie de tratament (dintre care 19,1% au avut boală metastatică de novo).

Anterior înrolării în studiu,

- 42,7% dintre paciente au primit chimioterapie în context adjuvant,
- 13,1% dintre paciente au primit chimioterapie în context neoadjuvant,
- 58,5% dintre paciente au primit terapie hormonală în context adjuvant,
- 1,4% dintre paciente au primit terapie hormonală în context neoadjuvant
- 21% dintre paciente au fost tratate cu terapie endocrină în contextul cancerului mamar în stadiu avansat.

21,2% dintre pacientele participante la studiu au prezentat numai afectare osoasă, iar 60,5% dintre paciente au prezentat afectare viscerală.

Obiectivul final principal al studiului reprezentat de supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost atins, conform rezultatelor obținute la analiza primară efectuată după înregistrarea unui număr de 361 de evenimente cu supraviețuire fără progresie a bolii (SFP).

Timpul median de urmărire la momentul analizei primare a SFP a fost de 20,4 luni.



Rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacientele care au administrat ribociclib + fulvestrant comparativ cu pacientele care au administrat placebo + fulvestrant (Risc relativ de 0,593, ÎI 95%: 0,480, 0,732, valoare p unilaterală test log-rank stratificat $4,1 \times 10^{-7}$), cu o reducere estimată de 41% a riscului relativ de progresie sau deces în favoarea brațului pe care s-a administrat ribociclib + fulvestrant.

A fost efectuată o descriere actualizată a SFP la momentul celei de-a doua analize intermediare a SG. Rezultatele actualizate privind SFP la populația generală și la subgrupele în care s-a administrat terapie endocrină anterioară sunt sintetizate în tabelul următor.

Tabel: Studiul MONALEESA-3 (F2301) - Rezultate actualizate privind SFP pe baza evaluării radiologice efectuată de investigator (data centralizării 3 iunie 2019)

	Ribociclib+ fulvestrant N=484	Placebo + fulvestrant N=242
Supraviețuirea fără progresia bolii în populația generală a studiului		
Număr de evenimente- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
SFP mediană [luni] (ÎI 95%)	20,6 (18,6, 24,0)	12,8 (10,9, 16,3)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,587 (0,488 la 0,705)	
Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de primă linie^a	Ribociclib + fulvestrant n=237	Placebo + fulvestrant n=128
Număr de evenimente- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SFP mediană [luni] (ÎI 95%)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,546 (0,415, 0,718)	
Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de a doua linie sau cu recidivă timpurie^b	Ribociclib + fulvestrant n=237	Placebo + fulvestrant n=109
Număr de evenimente- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
SFP mediană [luni] (ÎI 95%)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,571 (0,443, 0,737)	

ÎI=interval de încredere a pacienți cu cancer mamar de novo în stadiu avansat, care nu au administrat anterior terapie endocrină, și pacienți care au recidivat după 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante. b pacienți a căror boală a recidivat în timpul terapiei adjuvante sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante și pacienți care au prezentat progresia bolii după o linie de terapie endocrină pentru boala în stadiu avansat.

Riscurile relative pe baza analizei grupurilor prespecificate de paciente tratate cu ribociclib+fulvestrant au evidențiat un beneficiu constant în diversele subgrupuri, structurate pe criterii de vârstă, tratament anterior (timpuriu sau avansat), chimioterapie anterioară adjuvantă/neoadjuvantă sau terapii hormonale, implicare hepatică și/sau pulmonară și boală metastatică exclusiv osoasă.

Conform celei de-a doua analize efectuate, criteriul de evaluare secundar reprezentat de SG, a fost atins, fiind demonstrată o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG. Rezultatele acestei analize finale a SG în populația generală a studiului și analiza subgrupurilor sunt prezentate în tabelul următor.



Tabel: Studiul MONALEESA-3 - Rezultate privind eficacitatea (RGR, RBC) pe baza evaluării investigatorului (data centralizării 3 noiembrie 2017)

Analiză	Ribociclib + fulvestrant (%, ÎI 95%)	Placebo +fulvestrant (%, ÎI 95%)
Set complet de analiză	N=484	N=242
Rata generală de răspuns (RGR)^a	32,4 (28,3, 36,6)	21,5 (16,3, 26,7)
Rata beneficiului clinic (RBC)^b	70,2 (66,2, 74,3)	62,8 (56,7, 68,9)
Paciente cu boală măsurabilă	n=379	n=181
Rata genetală de răspuns^a	40,9 (35,9, 45,8)	28,7 (22,1, 35,3)
Rata beneficiului clinic^b	69,4 (64,8, 74,0)	59,7 (52,5, 66,8)

^aRGR: procentul de paciente cu răspuns complet + răspuns parțial

^bRBC: procentul de paciente cu răspuns complet + răspuns parțial + (boală stabilă sau răspuns non-complet/boală non-progresivă ≥ 24 săptămâni)

Timpu până la deces sau progresia bolii cu tratamentul de linie următoare (SFP2) la pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat ribociclib a fost mai mare comparativ cu pacienții alocați pe brațul de tratament în care placebo (RR: 0,670 [ÎI 95%: 0,542, 0,830]), raportat la populația generală de studiu.

Valoarea mediană a SFP2 a fost 39,8 luni (ÎI 95%: 32,5, NE) pe brațul de tratament în care s-a administrat cu ribociclib și de 29,4 luni (ÎI 95%: 24,1, 33,1) pe brațul de tratament cu placebo¹.

2) Nivel de compensare similar

În prezent, medicamentul cu DCI Ribociclibum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în Sublista C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a solicitat menținerea nivelului actual de compensare pentru noile segmente populaționale pentru care a fost solicitată evaluarea.

3) Dovada compensării în statele membre ale UE

Conform informațiilor furnizate de către aplicant, medicamentul cu DCI Ribociclibum este rambursat în următoarele țări: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Germania, Grecia, Letonia, Luxembourg, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare [5], medicamentul cu DCI Ribociclibum indicat „*pentru tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori hormonală (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,*” întrunește criteriile de adăugare 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.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Ribociclibum cu adăugarea segmentelor populaționale menționate la punctul 2.

Bibliografie:

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Kisqali 200 mg comprimate filmate.
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 1.045/04.12.2020 Publicată în M.Of. Nr. 1.199/09.12.2020.
3. ORDIN*) emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 1.301 din 11 iulie 2008 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 500 din 11 iulie 2008 pentru aprobarea protocolelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 140/127/2021 Publicat în M.Of. Nr. 146 bis/12.02.2021.
4. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021.
5. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 40/16.01.2018 Publicat în M.Of. Nr. 73/25.01.2018.

Raport finalizat în data: 04.03.2021

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