



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RIBOCICLIBUM

INDICAȚIE: *în asociere cu un inhibitor de aromatază, pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonal (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență. La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)*

Data depunerii dosarului

29.11.2024

Numărul dosarului

37710

Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RIBOCICLIBUM

1.2. DC: Kisqali 200 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01EF02

1.4 Data eliberării APP: 22 august 2017

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat	
Concentrație	200 mg	
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PCTFE/PVC x 42 compr. film. (2 ani)	Cutie cu blist. PCTFE/PVC x 63 compr. film. (2 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1284/19.12.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PCTFE/PVC x 42 compr. film. (2 ani)	Cutie cu blist. PCTFE/PVC x 63 compr. film. (2 ani)
Concentrație	200 mg	200 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	6.602,50	9.968,15
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	157,20	158,22

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Cancer mamar în stadiu incipient

Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonal (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență.

La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).



Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Testare RH pozitiv, HER2 negativ

Selecția pacienților pentru tratamentul cu Kisqali pe baza expresiei tumorale a RH și HER2 ar trebui să fie evaluată cu ajutorul unui dispozitiv medical de diagnostic in vitro (DIV) marcat CE, cu scopul prevăzut corespunzător. În cazul în care dispozitivul DIV marcat CE nu este disponibil, trebuie utilizat un test alternativ validat.

Doze

Cancer mamar în stadiu incipient

Doza recomandată este de 400 mg (două comprimate filmate a 200 mg) de ribociclib, o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. La pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, Kisqali trebuie administrat până la finalizarea a 3 ani de tratament sau până la reapariția bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Atunci când Kisqali este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază (IA), IA trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru IA pentru detalii suplimentare.

La femeile în pre- sau perimenopauză sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei

Pentru controlul reacțiilor adverse severe sau intolerabile (RA), pot fi necesare întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a administrării dozei de Kisqali. Dacă este necesară reducerea dozei, recomandările privind reducerea dozei recomandate sunt enumerate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea dozei recomandate

	Kisqali	
	Doză	Număr de comprimate de 200 mg
Cancer mamar în stadiu incipient		
Doza inițială	400 mg/zi	2
Doză redusă	200 mg*/zi	1
* - Dacă este necesară reducerea ulterioară a dozei sub 200 mg/zi, tratamentul trebuie întrerupt permanent.		

Tabelele 2, 3, 4, 5 și 6 sintetizează recomandări pentru întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a Kisqali pentru controlul RA specifice. Medicul curant trebuie să conceapă planul de tratament pentru fiecare pacient, în funcție de evaluarea profilului individual de beneficii/riscuri și de propria judecată clinică.

Trebuie efectuată hemoleucograma înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, hemoleucograma trebuie monitorizată la interval de 2 săptămâni, în primele 2 cicluri de tratament, la începutul fiecăruia dintre cele 4 cicluri ulterioare, apoi, după cum este clinic indicat.

Tabelul 2: Modificarea și controlul dozelor – Neutropenie

	Grad 1 sau 2* (NAN 1.000/mm³ - ≤LIVN)	Grad 3* (NAN 500 - <1.000/mm³)	Grad 3* neutropenie febrilă**	Grad 4* (NAN <500/mm³)
Neutropenie	Nu este necesară ajustarea dozei.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤2. Se reia administrarea de Kisqali cu aceeași valoare a dozei Dacă reapare toxicitatea de grad 3: se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤2, apoi, se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤2. Se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤2. Se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare.

* - Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events/Criterii terminologice comune pentru reacții adverse)

** - Neutropenie de grad 3, cu un singur episod de febră >38,3°C (sau 38°C și peste, timp de mai mult de o oră și/sau infecție concomitentă)

NAN = număr absolut de neutrofile; LIVN = limita inferioară a valorilor normale

Analizele funcției hepatice (AFH) trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, analizele funcției hepatice trebuie efectuate la interval de 2 săptămâni pentru primele 2 cicluri, la începerea fiecăruia dintre cele 4 cicluri ulterioare, apoi, conform indicațiilor clinice. Dacă se observă modificări de grad ≥2, se recomandă o monitorizare mai frecventă.

Tabelul 3: Modificarea și controlul dozelor – Toxicități hepatobiliare

	Grad 1* (> LSVN – 3 x LSVN)	Grad 2* (>3 până la 5 x LNS LSVN)	Grad 3* (>5 până la 20 x LSVN)	Grad 4* (>20 x LSVN)
Creșteri ale valorilor serice ale AST și/sau ALT față de valoarea inițială**, fără creșterea bilirubinemiei totale	Nu este necesară ajustarea dozei.	Valoare inițială grad <2: Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤gradul inițial, apoi se reia administrarea de Kisqali cu	Se întrerupe temporar administrarea dozei Kisqali până la revenirea la grad ≤ gradul inițial, apoi se reia administrarea cu	Se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.

peste 2 x LSVN		aceeași valoare a dozei. Dacă reappare gradul 2, se reia administrarea Kisqali la următorul nivel mai mic de dozare. Valoare inițială grad = 2: Nu se întrerupe administrarea dozei.	o doză cu valoare situată la următorul nivel mai mic de dozare. Dacă reappare gradul 3, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.	
Creșteri combinate ale valorilor serice ale AST și/sau ALT, cu creșterea bilirubinemiei totale, în absența colestazei	Dacă pacienții prezintă valori serice ale ALT și/sau AST >3x LSVN, împreună cu bilirubinemie totală >2x LSVN, indiferent de gradul inițial, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.			
* - Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** - Valoare inițială = valoare de dinaintea administrării tratamentului LSVN = limita superioară a valorilor normale				

Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali la toți pacienții.

Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat numai la pacienții cu valori QTcF mai mici de 450 msec. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice.

În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic.

Tabelul 4: Modificarea și controlul dozelor – Prolungirea intervalului QT

Prolungire a intervalului QTcF*	Cancer mamar în stadiu incipient	Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic
>480 msec și ≤500 msec	Se întrerupe doza de Kisqali până când intervalul QTcF revine la <481 msec.	
	Se reia la același nivel de dozare.	Se reduce la nivelul de dozare imediat inferior.
>500 msec	Dacă reappare QTcF ≥481 msec, se întrerupe administrarea Kisqali până când QTcF revine la <481 msec, apoi se reia la nivelul de dozare imediat inferior. Se întrerupe doza de Kisqali până când intervalul QTcF revine la <481 msec, apoi se reduce la nivelul de dozare imediat inferior. Dacă intervalul QTcF >500 msec reappare, se întrerupe administrarea Kisqali.	
Dacă intervalul QTcF este mai mare de 500 msec sau prezintă o modificare mai mare de 60 msec față de valoarea inițială în asocieră cu torsada vârfurilor sau tahicardie ventriculară polimorfă sau semne/simptome de aritmie gravă, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.		
Notă: Dacă sunt necesare reduceri ulterioare ale dozei la doza de 200 mg, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.		
* - QTcF = interval QT corectat conform formulei Fridericia.		

Tabelul 5: Modificarea și controlul dozelor – BPI/pneumonită

	Grad 1* (asimptomatic)	Grad 2* (simptomatic)	Grad 3 sau 4* (sever)
BPI/pneumonită	Nu este necesară ajustarea dozei. Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează conform indicațiilor clinice.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤ 1 , apoi se reia Kisqali la nivelul de doză imediat inferior**.	Se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.

*- Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)

** - Trebuie efectuată o evaluare individualizată beneficii-riscuri când se are în vedere reluarea administrării Kisqali

BPI = boală pulmonară interstițială

Tabelul 6: Modificarea și controlul dozelor – Alte toxicități*

Alte toxicități	Grad 1 sau 2**	Grad 3**	Grad 4**
	Nu este necesară ajustarea dozei. Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează conform indicațiilor clinice.	Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤ 1 , apoi se reia Kisqali cu aceeași valoare a dozei. Dacă reapare gradul 3, se reia administrarea Kisqali la următorul nivel mai mic de dozare.	Se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.

* - Exclusiv neutropenie, hepatotoxicitate, prelungire a intervalului QT și BPI/pneumonită.

** - Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)

A se vedea RCP pentru IA administrat concomitent, fulvestrant sau agonist LHRH pentru recomandări privind modificarea dozei și alte informații relevante de siguranță în cazul apariției toxicității.

Modificarea dozei pentru utilizarea Kisqali concomitent cu inhibitori potenți ai CYP3A4

Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4. Trebuie avut în vedere un tratament concomitent alternativ, cu un medicament cu un potențial mai mic de a inhiba CYP3A4. Dacă pacienților trebuie să li se administreze un inhibitor potent al CYP3A concomitent cu ribociclib, doza de Kisqali trebuie redusă.

La pacienții care urmează tratament cu 600 mg ribociclib zilnic și la care inițierea administrării concomitente a unui inhibitor puternic al CYP3A4 nu poate fi evitată, doza trebuie redusă la 400 mg.

La pacienții care urmează tratament cu 400 mg ribociclib zilnic și la care nu poate fi evitată inițierea administrării concomitente a unui inhibitor potent al CYP3A4, doza trebuie redusă în continuare până la 200 mg.

La pacienții cărora li s-a redus doza la 200 mg ribociclib și la care nu poate fi evitată inițierea administrării concomitente a unui inhibitor potent al CYP3A4, tratamentul cu Kisqali trebuie întrerupt.



Date fiind diferențele dintre pacienți, este posibil ca ajustările dozei recomandate să nu fie optime la toți pacienții, prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate. Dacă se întrerupe administrarea inhibitorului potent, trebuie modificată doza de Kisqali la doza utilizată anterior inițierii terapiei concomitente cu inhibitorul potent al CYP3A4 după o perioadă egală cu minimum 5 timpi de înjumătățire plasmatică ai inhibitorului potent al CYP3A4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții 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 pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și insuficiență hepatică. La pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic nu este necesară modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child-Pugh clasa A); pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificare Child-Pugh clasa B) și severă (clasificare Child-Pugh clasa C) 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 pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Mod de administrare

Kisqali trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente. Pacienții trebuie încurajați să își ia doza de tratament la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, de preferință dimineața. Dacă pacientul prezintă vărsături după administrarea unei doze sau omite o doză, nu trebuie administrată o doză suplimentară în aceea zi. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora stabilită.

Comprimetele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a le înghiți. Comprimetele nu trebuie ingerate dacă sunt rupte, sfărâmate sau nu sunt intacte.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază.

Ribociclib este un inhibitor selectiv al kinazelor ciclin-dependente 4 și 6 (CDK), cu valori ale concentrației maxime inhibitorii 50% (CI50) de 0,01 (4,3 ng/ml), respectiv 0,039 μM (16,9 ng/ml) în studii biochimice. Aceste kinaze sunt activate la legarea la D-cicline și joacă un rol crucial în căile de semnalizare care duc la progresia și proliferarea celulară. Complexul ciclonei 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, reducerea proliferării celulare și un fenotip senescent în modelele derivate ale cancerului mamar. *In vivo*, tratamentul cu substanță activă unică, ribociclib, a determinat regresia tumorii, care s-a corelat cu inhibarea fosforilării pRb.

Studiile *in vivo* pe modele xenogrefe de cancer mamar, cu receptori hormonal pozitivi de estrogen, derivate de la pacienți, în cadrul cărora s-au utilizat combinații de ribociclib și antiestrogeni (și anume, letrozol), au demonstrat inhibarea superioară a creșterii tumorii, cu regresie susținută a tumorii și întârzierea reluării creșterii tumorale după întreruperea administrării dozei, comparativ cu administrarea fiecărei substanțe în monoterapie. Atunci când se administrează pacienților, ribociclib poate fi, de asemenea, imunomodulator, scăzând nivelurile celulelor T reglatoare și nivelurile relative ale celulelor T CD3+. Suplimentar, activitatea antitumorală *in vivo* a ribociclib în asociere cu fulvestrant a fost evaluată la șoarece imunocompromis, purtător de xenogrefe de cancer mamar uman ZR751 ER+. Asocierea cu fulvestrant a determinat o inhibare completă a creșterii tumorale.

La testarea într-o serie de linii celulare de cancer mamar, cu status ER cunoscut, ribociclib s-a dovedit mai efice în liniile celulare de cancer mamar ER+ decât în cele ER-. În modelele preclinice testate până în prezent, a fost necesar un pRb intact pentru activitatea ribociclib.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Kisqali 200 mg comprimate filmate (DCI RIBOCICLIBUM), pentru indicația terapeutică: „*Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonal (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență. La femeile în pre-sau perimenopauză, sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv *adăugarea unui segment populațional nou*.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *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, actualizată*, medicamentul cu **DCI RIBOCICLIBUM** este inclus în *Sublista C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, la poziția 138, având adnotarea specifică „**1”*, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.



Protocolul terapeutic aferent tratamentului *pacienților cu cancer mamar, avansat local sau metastatic*, cu DCI RIBOCICLIBUM aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

I. Indicații

Ribociclib este indicat:

1. în tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creștere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale*) simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt.

2. în tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară.

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- 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 hormonali (estrogenici și sau progesteronici) prezenți (expresie pozitivă) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu

- Vârsta peste 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

- Efectuarea EKG înaintea instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

IV. Tratament:

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

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicația concomitentă (hormonoterapia) va fi utilizată în dozele cunoscute și recomandate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromatază (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

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

V. Monitorizarea tratamentului:

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Ribociclib. După inițierea 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. Prescripatori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Cancer mamar - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Cancerul de sân este o afecțiune în care celulele anormale ale sânului se dezvoltă necontrolat și formează tumori. Dacă nu este tratat, aceste tumori se pot răspândi în tot corpul și pot deveni fatale.

Celulele canceroase mamare își au originea în canalele galactofore și/sau în lobulii care produc lapte din sân. Forma cea mai timpurie a cancerului (in situ) nu pune viața în pericol și poate fi detectată în stadii incipiente. Celulele canceroase pot invada țesutul mamar din apropiere (invazie), ceea ce duce la formarea tumorilor care provoacă noduli sau îngroșări ale țesutului.

Cazurile de cancer invaziv pot să se răspândească spre ganglionii limfatici din apropiere sau alte organe (metastază). Metastazele pot pune viața în pericol și pot fi fatale.

Cancerul de sân (BC) este o boală moleculară diversă, cu mai multe subgrupuri moleculare bine definite. Din punct de vedere clinic, există trei subgrupuri terapeutice principale:

1. Cancer de sân RH-pozitiv – caracterizat prin prezența receptorilor hormonal (estrogen și/sau progesteron) și expresie normală a proteinei HER2.
2. Cancer de sân HER2-pozitiv – caracterizat prin amplificarea genei HER2 sau supraexprimarea acesteia; aproximativ 45% dintre aceste cazuri sunt și RH-pozitive.
3. Cancer de sân triplu negativ – caracterizat prin niveluri scăzute sau absente de receptori hormonal și lipsa alterării proteinei HER2.

Aproximativ 60-65% din cazurile noi de cancer de sân sunt RH-pozitive și beneficiază de terapie endocrină adjuvantă (ET), care reduce riscul de recurență și, în final, riscul de deces din cauza cancerului. Cu toate acestea, rezistența la ET rămâne o problemă clinică semnificativă.

Complexul kinazei dependente de ciclină 4/6 (CDK4/6) este implicat în sinteza ADN-ului și progresia ciclului celular prin interacțiunea sa cu ciclina D1 și proteina retinoblastomului (pRb). Cancerul de sân RH-pozitiv pare să depindă în mod particular de interacțiunea CDK4/ciclina D1/Rb, care este adesea dereglată în cancerul de sân. Prin urmare, interacțiunea CDK4/6/ciclina D1/Rb constituie o țintă potențială pentru terapii țintite în cancerul de sân RH-pozitiv.

Aproximativ toate cazurile noi de cancer de sân diagnosticate sunt cazuri de cancer de sân în stadiu incipient (eBC), localizate la nivelul țesutului mamar și al ganglionilor limfatici regionali, care pot fi tratate curativ prin rezecție chirurgicală și diverse modalități de tratament.

Dintre toate cazurile de cancer de sân RH-pozitiv și HER2-negativ diagnosticate la femei între 2010 și 2019, 94,8% au fost în stadiu incipient (eBC), dintre care 68,9% au fost localizate exclusiv la nivelul țesutului mamar, iar 25,9% au implicat atât țesutul mamar, cât și ganglionii limfatici regionali.

Epidemiologie

Cancerul de sân (BC) este cel mai frecvent diagnosticat tip de cancer în rândul femeilor la nivel mondial. În anul 2020, s-au estimat aproximativ 2,3 milioane de cazuri noi de cancer de sân și 685.000 de decese atribuite acestei boli, la nivel global. Incidența cancerului de sân variază între indivizii din diferite grupuri etnice și în diverse locații geografice din lume. În Europa, incidența estimată a cancerului de sân în anul 2020 a fost de aproximativ 531.000 de cazuri, cu 142.000 de decese (GLOBOCAN 2020). Cancerul de sân la bărbați este rar, având o frecvență raportată de aproximativ 1% din totalul cazurilor de cancer de sân.

Management și tratament

Obiectivul tratamentului pentru pacienții cu cancer de sân în stadiu incipient (eBC) este prevenirea recurențelor timpurii și tardive și, ulterior, reducerea riscului de deces cauzat de cancerul de sân.

Tratamentul pacienților cu eBC RH-pozitiv și HER2-negativ constă în intervenție chirurgicală, urmată de terapii adjuvante, inclusiv terapie endocrină (ET), radioterapie și chimioterapie neoadjuvantă și/sau adjuvantă. Tratamentele sistemice sunt de obicei recomandate pacienților cu risc de recurență, inclusiv celor cu stadii II și III ale bolii, care prezintă tumori de dimensiuni mari și/sau metastaze în mai mulți ganglioni limfatici regionali, tumori cu grad înalt și scor genomic ridicat de recurență sau o combinație a acestor factori.

Tratamentele sistemice adjuvante au demonstrat că reduc recurențele locoregionale și la distanță, scad riscul de recidivă și deces cauzat de cancerul de sân și îmbunătățesc mortalitatea la 15 ani.

Conform ghidurilor clinice actuale ESMO și NCCN, femeilor pre- și postmenopauzale cu eBC RH-pozitiv li se recomandă terapia endocrină adjuvantă. Pentru femeile aflate în premenopauză și pentru bărbați, terapia endocrină standard constă în administrarea tamoxifenului sau a unui inhibitor de aromatază (IA) combinat cu un agonist al hormonului eliberator de luteinizant (LHRH). Pentru femeile aflate în postmenopauză, ET adjuvantă constă fie în administrarea unui inhibitor de aromatază (letrozol, anastrozol sau exemestan), fie în administrarea tamoxifenului, fie în tratament secvențial.

În ciuda terapiei adjuvante ET, recurențele sunt frecvente. Aproximativ 30-60% dintre pacienții cu BC în stadiul II și III dezvoltă boală recurentă. Riscul de recidivă la pacienții cu eBC RH-pozitiv și HER2-negativ este cel mai mare în primii 5 ani de la diagnostic, însă peste jumătate dintre recurențe apar după 5 ani de la diagnostic (recurențe tardive).

La femeile cu eBC RH-pozitiv, care nu au prezentat recidivă în primii 5 ani de ET adjuvantă, riscul cumulativ de recurență la distanță pe o perioadă de 20 de ani este de aproximativ 22% la pacientele fără metastaze ganglionare și între 31-52% la cele cu metastaze ganglionare. Riscurile cumulative de deces din cauza cancerului de sân pe o perioadă de 20 de ani, în funcție de statusul ganglionar (N0, N1-3, N4-9), sunt de 15%, 28% și, respectiv, 49%.

În prezent, abemaciclib, în combinație cu ET, este singurul inhibitor CDK4/6 indicat pentru tratamentul adjuvant al eBC RH-pozitiv și HER2-negativ, cu risc crescut de recurență.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

- „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
- „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

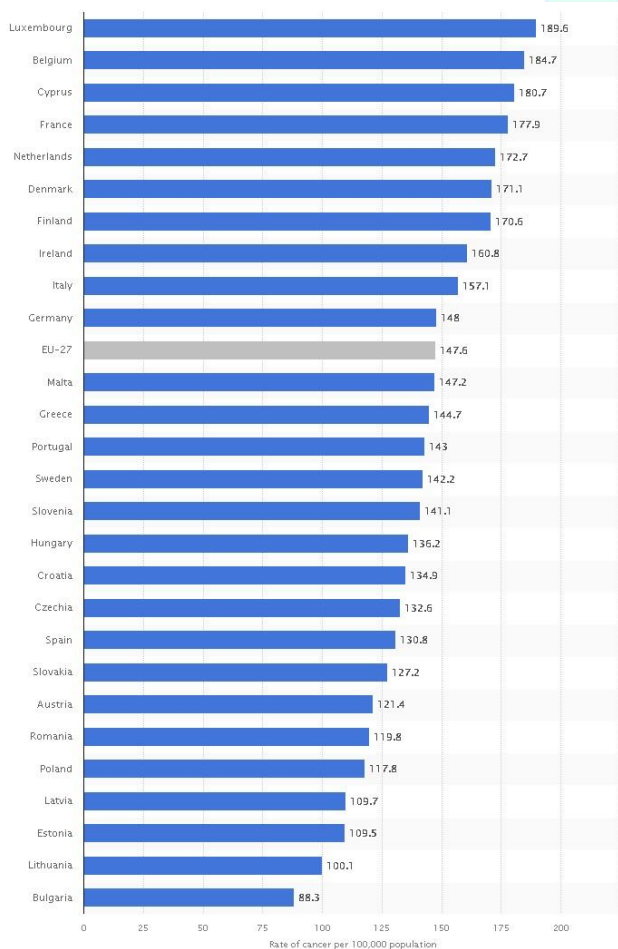
Cancerul de sân este cel mai frecvent cancer diagnosticat la femei, reprezentând mai mult de 1 din 10 diagnostice noi de cancer anual și este a doua cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la nivel mondial în rândul femeilor. Factorii de risc pentru cancerul de sân sunt bine stabiliți, iar reducerea riscului joacă un rol esențial în scăderea incidenței acestui tip de cancer. De obicei, cancerul de sân evoluează în tăcere, fiind descoperit, de regulă, în timpul screening-ului de rutină în țările occidentale. În lipsa screening-ului, cancerul de sân este adesea

detectat sub forma unui nodul mamar palpabil. Chirurgia, radioterapia, chimioterapia și imunoterapia sunt utilizate în combinație pentru tratarea cancerului de sân, în funcție de stadiul și tipul tumorii. Îmbunătățirile acestor modalități de tratament au dus la progrese semnificative în supraviețuirea generală și în rezultatele raportate de pacienți.

Mortalitatea cauzată de cancerul de sân în Europa a fost în scădere în ultimele trei decenii. Aceste scăderi au fost mai semnificative în Europa de Nord decât în Europa de Est, unde în trecut au fost observate rate mai scăzute ale mortalității. Aceste tendințe favorabile se datorează în principal îmbunătățirii diagnosticului și tratamentului. Deși în prezent ratele mortalității sunt mai uniforme în întreaga Europă, modelul observat în trecut s-a inversat. Ratele mortalității cauzate de cancerul de sân tind să fie mai ridicate în țările din Europa Centrală și de Est, unde în trecut erau mai scăzute.

În 2022, cea mai mare incidență a cancerului de sân la femei din Europa a fost estimată în Luxemburg, cu aproximativ 190 de cazuri la 100.000 de locuitori. Belgia și Cipru au urmat îndeaproape. Media incidenței cancerului de sân în cele 27 de state membre ale UE a fost de 147,6 cazuri la 100.000 de locuitori, România ocupând poziția 22 cu aproximativ 120 de cazuri la 100.000 de locuitori.

Figura 1: Rata incidenței cancerului de sân la femei în Europa în 2022, pe țări (la 100.000 de locuitori)



Cel mai frecvent simptom al cancerului de sân este apariția unui nodul sau a unei mase noi (deși majoritatea nodurilor mamari nu sunt canceroși). O masă nedureroasă, dură, cu margini neregulate este cel mai probabil cancer, însă cancerele de sân pot fi și moi, rotunde, sensibile sau chiar dureroase.

Alte simptome posibile ale cancerului de sân includ:

- Umflarea întregului sân sau a unei părți a acestuia (chiar dacă nu se simte niciun nodul),
- Apariția gropițelor la nivelul pielii sânelui (uneori asemănătoare coajei de portocală),
- Durere la nivelul sânelui sau mamelonului,
- Retracția mamelonului (înțoarcerea acestuia spre interior),
- Pielea mamelonului sau a sânelui roșie, uscată, descuamată sau îngroșată,
- Secreții din mamelon (altele decât laptele matern),
- Ganglioni limfatici umflați sub braț sau în apropierea claviculei (uneori, acest lucru poate fi un semn al răspândirii cancerului de sân, chiar înainte ca tumora principală din sân să fie suficient de mare pentru a putea fi simțită).

Decizia privind tratamentul sistemic ar trebui să se bazeze pe oportunitățile de terapie sistemică post-operatorie ghidată de răspunsul patologic și beneficiile utilizării acesteia, precum și pe riscul individual de recidivă și sensibilitatea prezisă la diferite tipuri de tratament. Decizia finală ar trebui să ia în considerare și toxicitățile pe termen scurt și lung, vârsta biologică a pacientului, starea generală de sănătate, comorbiditățile și preferințele acestuia.

Terapia neoadjuvantă ar trebui să înceapă imediat ce diagnosticul și stadializarea sunt finalizate (ideal în termen de 2-4 săptămâni). Terapia sistemică adjuvantă ar trebui să înceapă fără întârzieri nejustificate (ideal în termen de 4-6 săptămâni), deoarece datele arată o scădere a eficacității atunci când aceasta este administrată la >12 săptămâni după intervenția chirurgicală. Ori de câte ori chimioterapia sistemică adjuvantă este indicată, utilizarea neoadjuvantă a aceluiași regim poate fi, de asemenea, luată în considerare.

Terapia endocrină (ET) ar trebui utilizată la toți pacienții cu cancer de sân RH-positiv, cu excepția cazurilor în care este contraindicată.

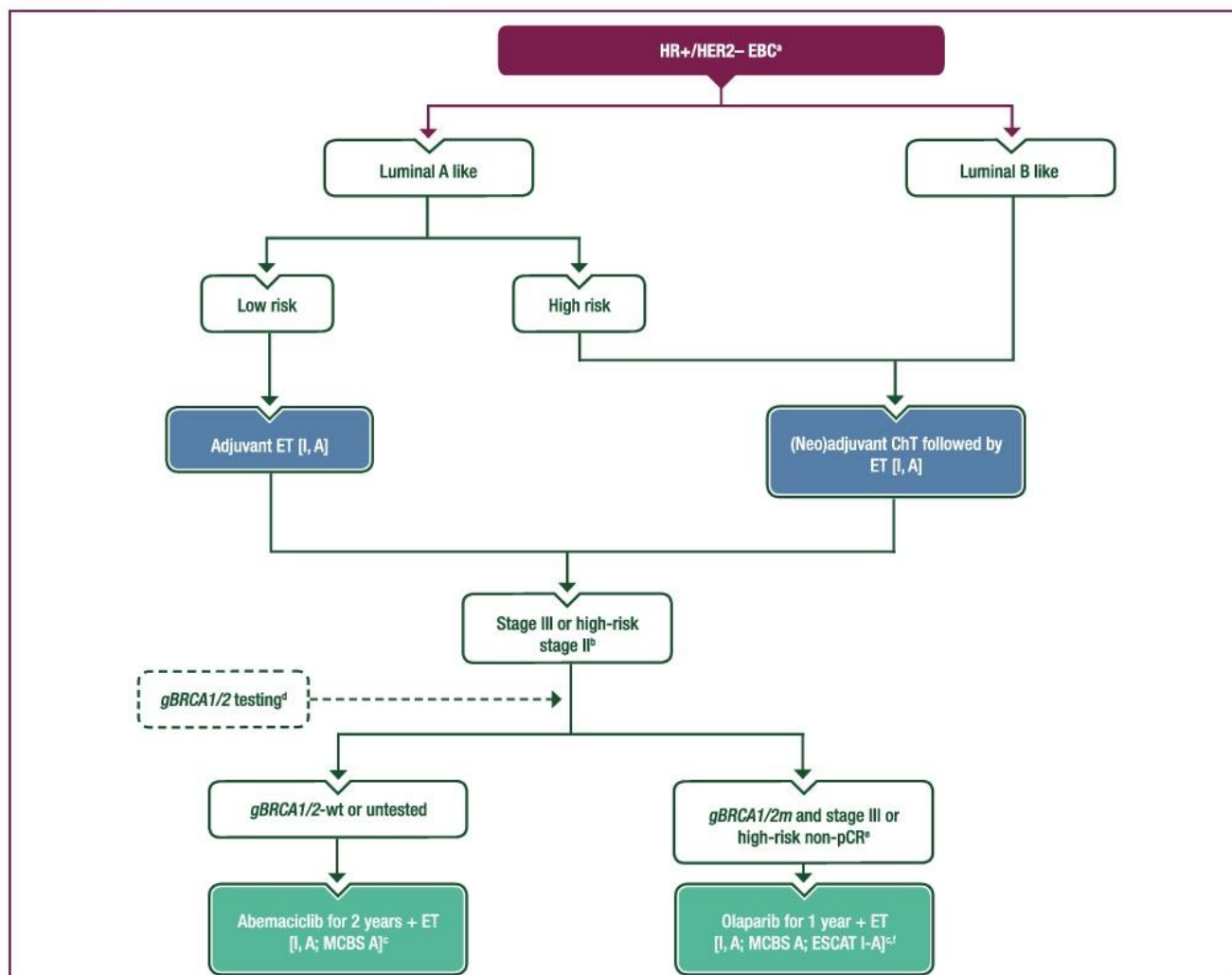
Conform ghidurilor clinice ESMO și NCCN 2024, femeilor pre- și postmenopauzale cu cancer de sân incipient (eBC) RH-positiv li se recomandă terapie endocrină adjuvantă (ET), constând în tamoxifen sau un inhibitor de aromatază (AI) + un analog LHRH pentru bărbați și femeile premenopauzale și fie un AI, fie tamoxifen, administrate singure sau ca tratament secvențial, pentru femeile postmenopauzale.

În 2022, DC Verzenio (DCI Abemaciclibum) a fost aprobat pentru utilizare la pacienții cu cancer de sân incipient (eBC) cu „risc ridicat de recurență”. Risc ridicat de recurență este definit prin caracteristici clinice și patologice: fie >4 ganglioni limfatici axilari pozitivi (pALN), fie 1-3 pALN și cel puțin unul dintre următoarele criterii: tumoră cu dimensiuni >5 cm sau grad histologic 3.

În ciuda terapierilor adjuvante, care sunt în mod normal luate în considerare pentru pacienții cu risc de recurență, aproximativ 30-60% dintre pacienții cu cancer de sân în stadiul II și III (BC) recidivează. Riscul de recurență la pacienții cu cancer de sân incipient RH-pozitiv, HER-2 negativ, este cel mai ridicat în primii 5 ani de la diagnostic, dar >50% dintre cei care recidivează, se întâmplă la ≥5 ani de la diagnostic. **Prin urmare, există o nevoie de a îmbunătăți în continuare rezultatele pentru această populație de pacienți prin opțiuni noi de tratament care pot preveni recurența și, eventual, decesul.**

Ribociclib este un inhibitor oral, selectiv, al complexului enzimatic CDK4/6, care vizează pRb pentru a bloca progresia ciclului celular. Inhibarea CDK4/6 poate întârzia sau depăși rezistența endocrină și, astfel, poate spori eficiența terapiei endocrină (ET).

Figura 2: Tratamentul sistemic al cancerului de sân incipient (eBC) HR-pozitiv, HER2-negativ:



ChT, chimioterapie; CPS + EG, stadiul clinic pre-tratament și stadiul patologic post-tratament, receptorul de estrogen și gradul tumorii; EBC, cancer mamar incipient; EMA, Agenția Europeană a Medicamentului; ESCAT, Scara ESMO pentru Acționabilitatea Clinică a Țintelor Moleculare; ET, terapie endocrină; FDA, Administrația pentru Alimente și Medicamente (SUA); gBRCA1/2, BRCA1/2 germinal; HER2, receptorul uman al factorului de creștere epidermic 2; HR, receptor hormonal; m, mutație; MCBS, Scara ESMO-Magnitude of Clinical Benefit (Magnitudinea Beneficiului Clinic ESMO); N, ganglion; pCR, răspuns complet patologic; wt, tip sălbatic (wild type).

Extinderea indicației pentru a include tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu cancer de sân incipient (eBC) RH-pozitiv, HER2-negativ, cu risc crescut de recurență, Stadiul II sau Stadiul III, indiferent de statutul ganglionar, în combinație cu un inhibitor de aromatază (AI) pentru DC Kisqali, s-a bazat pe rezultatele studiului **CLEE011O12301C (NATALEE)**. Acesta este un *studiu global, de fază III, multicentric, randomizat, deschis, destinat să evalueze eficacitatea și siguranța ribociclibului cu terapie endocrină (ET) față de ET singur, ca tratament adjuvant la pacienții cu cancer de sân incipient HR-pozitiv, HER2-negativ.*

Protocolul inițial al studiului a inclus stadiile II și III de cancer de sân incipient (eBC). Totuși, deoarece protocolul a fost modificat pentru a exclude pacienții cu risc scăzut de recurență în stadiul II, populația efectiv studiată poate fi considerată ca reflectând o populație cu risc ridicat de recurență, ceea ce este reflectat în indicația agreată.

Un efect statistic semnificativ asupra iDFS (supraviețuire fără boală invazivă) a fost demonstrat pentru ribociclib + ET în populația de pacienți vizată, susținut de rezultatele privind RFS (supraviețuire fără recurență) și DDFS (supraviețuire fără metastaze la distanță).

Cu o medie de urmărire de 33,3 luni, o îmbunătățire absolută de 3,1% a iDFS la trei ani, fără semne ale unui vârf de recidivă imediat după întreruperea tratamentului, ci mai degrabă având curbe iDFS care continuă să se separe în timp, efectul tratamentului asupra iDFS este considerat robust, iar incertitudinea rămasă cu privire la efectul asupra OS (supraviețuire globală) este considerată acceptabilă. Totuși, date mai mature privind OS și iDFS sunt considerate critice pentru a caracteriza beneficiul pe termen lung al ribociclibului.

Cancer mamar în stadiu incipient

Studiul CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, deschis, multicentric, în tratamentul femeilor aflate în pre/postmenopauză și al bărbaților cu cancer mamar în stadiu incipient, cu RH pozitivi, HER2 negativ, în stadiul anatomic II sau III, indiferent de statusul ganglionar, cu risc crescut de recurență în asocieră cu un inhibitor de aromatază (IA, letrozol sau anastrozol) versus IA în monoterapie, care a avut:

- stadializare anatomică de grupă IIB-III sau
- stadializare anatomică de grupă IIA care a fost:
 - ◆ pozitivă, cu ganglioni prezenți,
 - ◆ negativă, fără ganglioni prezenți, cu:
 - grad histologic 3 sau
 - grad histologic 2, cu oricare dintre următoarele criterii prezente:
 - Ki67 \geq 20%
 - risc înalt la testul de semnătură genetică

Femeilor la premenopauză, și bărbaților, li s-a administrat de asemenea goserelin. Aplicând criteriile TNM, NATALEE a inclus pacienți cu orice invazie a ganglionilor limfatici (excluzând invazia ganglionară microscopică) sau, dacă nu există nicio invazie ganglionară, fie cu dimensiunea tumorii de >5 cm, fie cu dimensiunea tumorii de 2-5 cm, fie de grad 2 (și risc genomic înalt sau Ki67 $\geq 20\%$), fie de grad 3.

În total 5.101 pacienți, inclusiv 20 pacienți de sex masculin, au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi tratament cu Kisqali 400 mg și IA (n=2 549) sau IA în monoterapie (n=2 552). Randomizarea pentru administrarea tratamentului a fost stratificată în funcție de stadiul anatomic (grupul II [n=2 154 (42,2%)] față de grupul III [n=2 947 (57,8%)]), tratamentul anterior (chimioterapie neoadjuvantă/adjuvantă Da [n=4 432 (86,9%)] versus Nu [n=669 (13,1%)]), status menopauzal (femei în premenopauză și bărbați [n=2 253 (44,2%)] comparativ cu femeile în postmenopauză [n=2 848 (55,8%)] și regiune (America de Nord/Europa de Vest/Oceania [n=3 128 (61,3%)] versus restul lumii [n=1 973 (38,7%)]). Kisqali a fost administrat pe cale orală în doză de 400 mg, o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament în asociere cu letrozol 2,5 mg sau anastrozol 1 mg, administrat pe cale orală, o dată pe zi, timp de 28 zile. Goserelin a fost administrat în doză de 3,6 mg sub formă de implant subcutanat injectabil, administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 zile. Tratamentul cu Kisqali a continuat până la finalizarea tratamentului cu durata de 3 ani de la data randomizării (aproximativ 39 cicluri).

Pacienții înrolați în acest studiu au avut o vârstă mediană de 52 ani (interval între 24 și 90). 15,2% dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani și peste, inclusiv 123 pacienți (2,4%) cu vârsta de 75 ani și peste. Pacienții incluși au fost de rasă caucaziană (73,4%), de rasă galbenă (13,2%) și de rasă neagră (sau Afro-Americanii, 1,7%). Toți pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1. În total, 88,2% dintre pacienți au administrat chimioterapie în tratamentul neoadjuvant sau adjuvant și 71,6% au administrat terapie endocrină în tratamentul neoadjuvant sau adjuvant în decurs de 12 luni înainte de intrarea în studiu.

Criteriul final principal de evaluare pentru studiu a fost supraviețuirea fără boală invazivă (iDFS), definită ca timpul de la randomizare până la prima apariție a: recurenței mamare invazive locale, recurenței invazive regionale, recurenței la distanță, deces (orice cauză), cancer mamar invaziv contralateral sau al doilea cancer primar invaziv non-mamar (cu excepția carcinoamelor bazale și scuamoase ale pielii).

Criteriul final principal de evaluare a studiului a fost îndeplinit la analiza primară (centralizare la 11 ianuarie 2023). O îmbunătățire semnificativă statistic a iDFS (RR: 0,748, IÎ 95%: 0,618, 0,906; testul log-rank stratificat unilateral cu valoarea p 0,0014) a fost demonstrată la pacienții cărora li s-a administrat Kisqali plus IA în comparație cu IA în monoterapie. Rezultate similare au fost observate între subgrupuri în funcție de stadializarea anatomică, menopauză, regiune anatomică, status ganglionar, vârstă, rasă, și chimioterapie anterioară adjuvantă/neoadjuvantă sau terapii hormonale.

Datele dintr-o analiză suplimentară (centralizare la 21 iulie 2023) sunt rezumate în Tabelul 7, curba Kaplan-Meier pentru iDFS fiind prezentată în Figura 3. Durata mediană a tratamentului în momentul analizei finale a iDFS a

fost de aproximativ 30 luni, timpul median de urmărire pentru iDFS fiind de 33,3 luni în cele două brațe de studiu. Supraviețuirea generală (SG) rămâne imatură. În total, 172 pacienți (3,5%) au decedat (83/2 525 în brațul de tratament cu ribociclib față de 89/2 442 în brațul de tratament cu IA în monoterapie, RR 0,892, ÎI 95%: 0,661, 1,203).

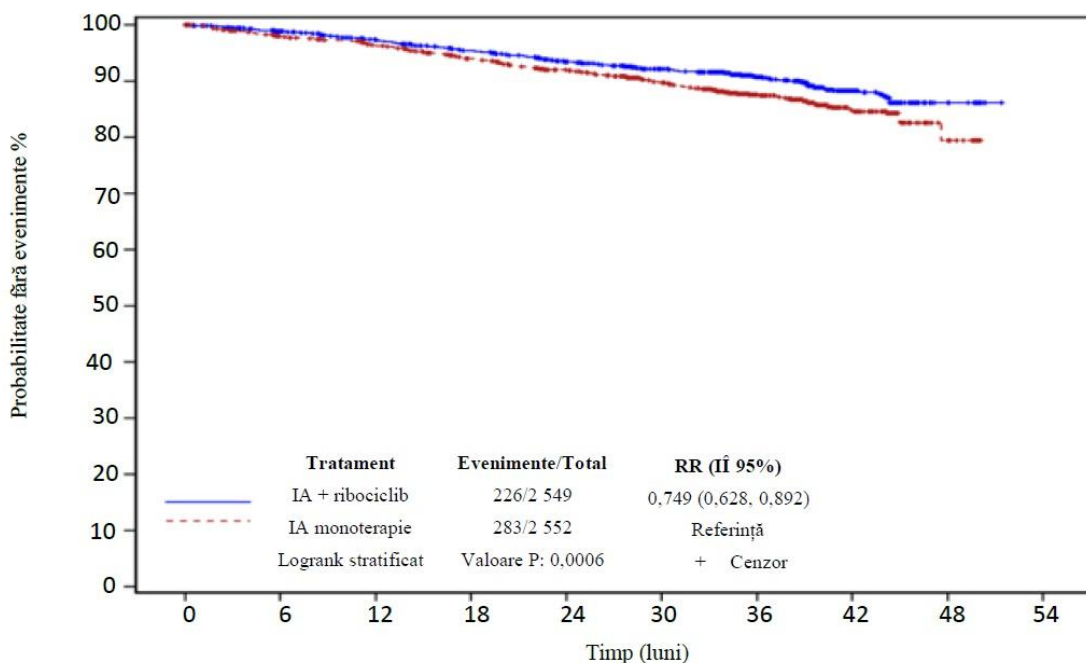
Tabelul 7: NATALEE – Rezultate privind eficacitatea (iDFS) pe baza evaluării investigatorului (FAS) (centralizare 21 iulie 2023)

	Kisqali plus IA* N=2 549	IA N=2 552
Supraviețuire fără boală invazivă (iDFS^a)		
Număr de pacienți cu un eveniment (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,749 (0,628, 0,892)	
Valoare p ^b	0,0006	
iDFS la 36 luni (%; ÎI 95%)	90,7 (89,3, 91,8)	87,6 (86,1, 88,9)

ÎI=interval de încredere; N=număr de pacienți.
 a - iDFS definit ca intervalul de timp de la randomizare până la prima apariție a: recurenței mamare invazive locale, recurenței invazive regionale, recurenței la distanță, deces (de orice cauză), cancer mamar invaziv contralateral sau al doilea cancer primar invaziv non-mamar (cu excepția carcinoamelor bazale și scuamoase ale pielii).
 b - valoarea p nominală se obține din testul log-rank stratificat unilateral
 * - Letrozol sau anastrozol

Au existat 204 (8,0%) evenimente de supraviețuire fără boală la distanță (DDFS) în brațul Kisqali plus IA, comparativ cu 256 (10%) evenimente în brațul IA în monoterapie (RR: 0,749, ÎI 95%: 0,623, 0,900).

Figura 3: NATALEE – Grafic Kaplan-Meier privind iDFS pe baza evaluării investigatorului (centralizare 21 iulie 2023)



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
IA + ribociclib	2 549	2 350	2 273	2 204	2 100	1 694	1 111	368	21	0
IA monoterapie	2 552	2 241	2 169	2 080	1 975	1 597	1 067	354	26	0

IA = inhibitor de aromatază (letrozol sau anastrozol)
 Valoare P din testul log-rank stratificat este unilaterală.

Profilul de siguranță

Cancer mamar în stadiu incipient

Evaluarea generală a siguranței Kisqali se bazează pe setul de date de la 2.525 pacienți cărora li s-a administrat Kisqali în asociere cu IA și care au fost incluși în studiul clinic, deschis, randomizat, de fază 3, NATALEE.

Durata mediană a expunerii la ribociclib în cadrul studiului a fost de 33,0 luni, 69,4% dintre pacienți fiind expuși timp de >24 luni și 42,8% dintre pacienți finalizând schema de tratament cu ribociclib timp de 36 luni.

RAM din studiile clinice de fază 3 (Tabelul 8) la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic sunt enumerate în funcție de baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

În plus, categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 8: Reacții adverse la medicament raportate în studiile clinice de fază 3 și în timpul experienței de după punerea pe piață

Frecvență	Pacienți cu cancer mamar în stadiu incipient, cărora li s-a administrat o doză inițială de 400 mg ribociclib	Pacienți cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, cărora li sa administrat o doză inițială de 600 mg ribociclib
Infecții și infestări		
Foarte frecvente	Infecții ¹	Infecții ¹
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente	Neutropenie, leucopenie	Neutropenie, leucopenie, anemie, limfopenie
Frecvente	Anemie, trombocitopenie, limfopenie	Trombocitopenie, neutropenie febrilă
Mai puțin frecvente	Neutropenie febrilă	-
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente	-	Apetit alimentar scăzut
Frecvente	Hipocalcemie, hipokaliemie, apetit alimentar scăzut	Hipocalcemie, hipokaliemie, hipofosfatemie
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	Cefalee	Cefalee, amețală
Frecvente	Amețală	Vertij
Tulburări oculare		
Frecvente	-	Hiperlacrimație, xeroftalmie
Tulburări cardiace		
Frecvente	-	Sincopă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		



Foarte frecvente	Tuse	Dispnee, tuse
Frecvente	Dispnee, boală pulmonară interstițială (BPI) / pneumonită	Boală pulmonară interstițială (BPI) / pneumonită
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	Greață, diaree, constipație, durere abdominală ²	Greață, diaree, vărsături, constipație, durere abdominală ² , stomatită, dispepsie
Frecvente	Vărsături, stomatită ³	Disgeuzie
Tulburări hepatobiliare		
Frecvente	Hepatotoxicitate ⁴	Hepatotoxicitate ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	Alopecie	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie ⁵ , prurit
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ⁵ , prurit	Xerodermie, eritem, vitiligo
Rare	-	Eritem polimorf
Cu frecvență necunoscută	-	Necroză epidermică toxică (NET)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Foarte frecvente	-	Dorsalgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	Fatigabilitate, astenie, febră cu valori mari	Fatigabilitate, edem periferic, febră cu valori mari, astenie
Frecvente	Edem periferic, durere orofaringiană	Durere orofaringiană, xerostomie
Investigații diagnostice		
Foarte frecvente	Teste ale funcției hepatice anormale ⁶	Teste ale funcției hepatice anormale ⁶
Frecvente	Creatinină crescută în sânge, interval QT prelungit pe electrocardiogramă	Creatinină crescută în sânge, interval QT prelungit pe electrocardiogramă
<p>1 - Infecții: infecții ale căilor urinare, infecții ale căilor respiratorii, gastroenterită, (numai la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic), sepsis (<1% numai la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic).</p> <p>2 - Durere abdominală: durere abdominală, durere în partea superioară a abdomenului.</p> <p>3 - Stomatită pentru cancer mamar în stadiu incipient include: stomatită, mucozită.</p> <p>4 - Hepatotoxicitate: citoliză hepatică, afectare hepatocelulară (numai la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic), afectare hepatică indusă de medicament (<1% la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic), hepatotoxicitate, insuficiență hepatică (numai la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic), hepatită autoimună (caz unic la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și caz unic la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic).</p> <p>5 - Erupții cutanate tranzitorii: erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculo-papulare, erupții cutanate pruriginoase.</p> <p>6 - Teste ale funcției hepatice anormale: ALT crescut, AST crescut, bilirubină crescută în sânge.</p>		

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC Kisqali 200 mg comprimate filmate (DCI RIBOCICLIBUM), pentru indicația terapeutică: „Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonalni (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență. La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)”, este rambursat în total în 4 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv: Austria, Germania, Luxemburg și Suedia.

3. CONCLUZII

- Cancerul de sân este o afecțiune în care celulele anormale ale sânului se dezvoltă necontrolat și formează tumori. Dacă nu este tratat, aceste tumori se pot răspândi în tot corpul și pot deveni fatale.
- Celulele canceroase mamare își au originea în canalele galactofore și/sau în lobulii care produc lapte din sân. Forma cea mai timpurie a cancerului (in situ) nu pune viața în pericol și poate fi detectată în stadii incipiente. Celulele canceroase pot invada țesutul mamar din apropiere (invazie), ceea ce duce la formarea tumorilor care provoacă noduli sau îngroșări ale țesutului.
- Cel mai frecvent simptom al cancerului de sân este apariția unui nodul sau a unei mase noi (deși majoritatea nodulilor mamari nu sunt canceroși). O masă nedureroasă, dură, cu margini neregulate este cel mai probabil cancer, însă cancerule de sân pot fi și moi, rotunde, sensibile sau chiar dureroase.
- Dintre toate cazurile de cancer de sân RH-pozitiv și HER2-negativ diagnosticate la femei între 2010 și 2019, 94,8% au fost în stadiu incipient (eBC), dintre care 68,9% au fost localizate exclusiv la nivelul țesutului mamar, iar 25,9% au implicat atât țesutul mamar, cât și ganglionii limfatici regionali.
- În 2022, cea mai mare incidență a cancerului de sân la femei din Europa a fost estimată în Luxemburg, cu aproximativ 190 de cazuri la 100.000 de locuitori. Belgia și Cipru au urmat îndeaproape. Media incidenței cancerului de sân în cele 27 de state membre ale UE a fost de 147,6 cazuri la 100.000 de locuitori, România ocupând poziția 22 cu aproximativ 120 de cazuri la 100.000 de locuitori.
- Conform ghidurilor clinice ESMO și NCCN 2024, femeilor pre- și postmenopauzale cu cancer de sân incipient (eBC) RH-pozitiv li se recomandă terapie endocrină adjuvantă (ET), constând în tamoxifen sau un inhibitor de aromatază (AI) + un analog LHRH pentru bărbați și femeile premenopauzale și fie un AI, fie tamoxifen, administrate singure sau ca tratament secvențial, pentru femeile postmenopauzale.
- În ciuda terapiilor adjuvante, care sunt în mod normal luate în considerare pentru pacienții cu risc de recurență, aproximativ 30-60% dintre pacienții cu cancer de sân în stadiul II și III (BC) recidivează. Prin urmare, există o nevoie de a îmbunătăți în continuare rezultatele pentru această populație de pacienți prin opțiuni noi de tratament care pot preveni recurența și, eventual, decesul.
- Ribociclib este un inhibitor oral, selectiv, al complexului enzimatic CDK4/6, care vizează pRb pentru a bloca progresia ciclului celular. Inhibarea CDK4/6 poate întârzia sau depăși rezistența endocrină și, astfel, poate spori eficiența terapiei endocrină (ET).
- Eficacitatea și siguranța KISQALI (Ribociclibum) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, deschis, multicentric, pentru tratamentul femeilor aflate în pre/postmenopauză și al bărbaților cu cancer mamar în stadiu incipient, cu RH pozitivi, HER2 negativ, în stadiul anatomic II sau III, indiferent de statusul ganglionar, cu risc crescut de recurență în asociere cu un inhibitor de aromatază (IA, letrozol sau anastrozol).

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI RIBOCICLIBUM** și cu **DC Kisqali 200 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „*Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonal (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență. La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)*”, 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, **SUBLISTA C**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI RIBOCICLIBUM** și cu **DC Kisqali 200 mg comprimate filmate**, cu includerea în protocolul terapeutic aferent **DCI RIBOCICLIBUM** (*cancer mamar, avansat local sau metastatic*) aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui **segment populațional nou** reprezentat de populația de *pacienți cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonal (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență*, corespunzător indicației terapeutice „*Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonal (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență. La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Kisqali (Kisqali, INN-ribociclib)
2. EPAR Kisqali (kisqali, INN-ribociclib)
3. Ghiduri ESMO (<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>)
4. Ghiduri ESMO (Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆)
5. Ghiduri NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)



MINISTERUL SĂNĂȚĂII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
7. <https://www.cancer.gov/types/breast>
8. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
10. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6940474/>
11. <https://www.statista.com/statistics/456804/breast-cancer-incidence-in-women-in-europe/>

Raport finalizat in data de: 29.01.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU