



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ABEMACICLIBUM

INDICAȚIE: în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal

Data depunerii dosarului

22.09.2021

Numărul dosarului

16243

PUNCTAJ: 84





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Abemaciclibum
1.2. DC: Verzenios comprimat filmat 50 mg, 100 mg, 150 mg
1.3 Cod ATC: L01XE50
1.4 Data eliberării APP: 27 septembrie 2018
1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Olanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut - redepunere
1.7. Forma farmaceutică: emulsie orală, în cutie a ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	50 mg; 100 mg; 150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. x 28 cpr.film.

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. x 28 cpr.film.		
Concentrație	50 mg	100 mg	150 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	4308	4308	4308
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	153,86	153,86	153,86

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicații terapeutice :

Verzenios este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asocieră cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).



Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Verzenios trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiilor oncologice.

Doze

Verzenios în asociere cu tratament hormonal

Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

Verzenios trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de Verzenios, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Mod de administrare

Verzenios este destinat administrării orale. Doza poate fi administrată cu sau fără alimente. Abemaciclib nu trebuie administrat împreună cu grapefruit sau suc de grapefruit.

Pacienții trebuie să își administreze dozele aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul trebuie înghițit întreg (pacienții nu trebuie să mestece, să zdrobească sau să divizeze comprimatele înainte de a le înghiți).

Categorii speciale de populație

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există date privind administrarea abemaciclib la pacienții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal sau la pacienți aflați în tratament de dializă. Abemaciclib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, în condiții de monitorizare atentă a semnelor de toxicitate.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) se recomandă o scădere a frecvenței administrării la administrarea unică zilnică.

Copii și adolescenți

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



Studiul de fază 3, randomizat MONARCH 2: Verzenio în asociere cu fulvestrant

Eficacitatea și siguranța administrării Verzenio au fost evaluate în cadrul studiului de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la femei cu cancer mamar HR pozitiv, HER2 negativ local avansat sau metastatic. Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 la tratamentul cu Verzenio 150 mg de două ori pe zi plus fulvestrant 500 mg la interval de o lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la interval de două săptămâni după doza inițială, comparativ cu placebo plus fulvestrant, conform aceleiași scheme de tratament. Criteriul final principal de evaluare a fost PFS evaluată de către investigator în conformitate cu criteriile RECIST 1.1; criteriile finale cheie secundare de evaluare a eficacității au inclus rata de răspuns obiectiv (ORR), rata beneficiului clinic (CBR) și supraviețuirea generală (OS).

Vârsta mediană a pacientelor înrolate a fost de 60 de ani (interval 32-91 ani). În fiecare braț de tratament, majoritatea pacientelor au fost caucaziene, cărora nu li s-a administrat chimioterapie anterior pentru boala metastatică. Pacientele în proporție de 17% s-au încadrat în perioada pre/perimenopauză în supresie ovariană cu un agonist GnRH. Aproximativ 56% dintre paciente aveau metastaze viscerale. Aproximativ 25% dintre paciente au prezentat rezistență primară la tratamentul hormonal (progresia tratamentului hormonal în primii 2 ani de tratament hormonal adjuvant sau în primele 6 luni ale unui tratament hormonal de primă linie în cancerul mamar metastatic), iar majoritatea pacientelor au prezentat mai târziu rezistență la tratamentul hormonal. 59% dintre paciente au avut cea mai recentă terapie (neo) adjuvantă și 38% în stadiu metastatic.

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

Valoarea mediană a PFS a fost semnificativ prelungită în brațul de tratament cu Verzenio plus fulvestrant (Indice de risc HR de 0,553 [Î 95% 0,449; 0,681]); valoarea mediană a PFS a fost de 16,4 luni vs 9,3 luni în brațul de studiu cu placebo plus fulvestrant. Aceste rezultate corespund unei reduceri clinic semnificative a riscului de progresie a bolii sau a decesului cu 44,7% și o îmbunătățire de 7,2 luni a valorii mediane a PFS la pacientele cărora li se administrează Verzenio plus fulvestrant. Verzenio plus fulvestrant a determinat prelungirea supraviețuirii fără progresia bolii, în condițiile absenței unei deteriorări clinice semnificative sau al unui prejudiciu semnificativ asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate.

O serie de analize de subgrup prespecificate din perspectiva PFS, au arătat rezultate concordante la nivelul subgrupurilor de paciente, inclusiv din perspectiva vârstei (<65 ani sau ≥65 ani), a originii etnice, regiunii geografice, a localizării bolii, rezistenței la tratamentul hormonal, prezenței bolii cuantificabile, statutului privind receptorul de progesteron și a statusului referitor la menopauză. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacientele cu boală viscerală (Indice de risc HR de 0,481 [Î 95%: 0,369; 0,627]), valoarea mediană a PFS 14,7 luni vs 6,5 luni; la pacientele care prezintau doar boală osoasă (Indice de risc HR 0,543 [Î 95%: 0,355; 0,833]),

precum și la pacientele cu boală cuantificabilă (Indice de risc HR 0,523 [ÎI 95%: 0,412; 0,644]). La pacientele aflate în perioada de pre/perimenopauză, indicele de risc a fost 0,415 (ÎI 95%: 0,246; 0,698); la pacientele cu receptor de progesteron negativ, indicele de risc a fost 0,509 [ÎI 95%: 0,325; 0,797]).

La nivelul unui subgrup de paciente care prezentau boală locală avansată sau metastatică și cărora nu li se administrase niciun tratament hormonal anterior, valoarea PFS a fost, de asemenea, considerabilă.

Analiza privind supraviețuirea generală (SG) în populația în intenție de tratament (ITT) a arătat o îmbunătățire semnificativă la pacientele cărora li s-a administrat Verzenios plus fulvestrant, comparativ cu cele care au fost tratate cu placebo plus fulvestrant. Rezultatele de supraviețuire generală sunt sumarizate în Tabelul 2 și Figura 2.

Analiza pentru SG în funcție de factorii de stratificare a arătat un indice de risc (HR) pentru SG de 0,675 (ÎI 95%: 0,511; 0,891) la pacientele cu boală viscerală, și 0,686 (ÎI 95%: 0,451; 1,043) la pacientele cu rezistență primară endocrină.

Tabelul nr.1. MONARCH 2: Rezumatul datelor privind eficacitatea (evaluarea medicului investigator, populația în intenție-de-tratament)

	Verzenios plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Supraviețuire fără progresia bolii	N=446	N=223
Evaluarea medicului investigator, număr de evenimente (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Valoarea mediană [luni] (ÎI 95%)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Indice de risc (ÎI 95%) și valoarea p	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Evaluare independentă a radiografiilor, număr de evenimente (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Valoarea mediană [luni] (ÎI 95%)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Indice de risc (ÎI 95%) și valoarea p	0,460 (0,363; 0,584); p <,000001	
Rata de răspuns obiectiv^b [%] (ÎI 95%)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Durata răspunsului [luni] (ÎI 95%)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Răspunsul obiectiv la pacienții cu boală cuantificabilă^a	N=318	N=164
Rata de răspuns obiectiv ^b [%] (ÎI 95%)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Răspuns complet, (%)	3,5	0
Răspuns parțial, (%)	44,7	21,3
Rata beneficiului clinic^c (boală cuantificabilă) [%] (ÎI 95%)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

^a Boală cuantificabilă definită pe baza criteriilor RECIST versiunea 1.1

^b Răspuns complet + răspuns parțial

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

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

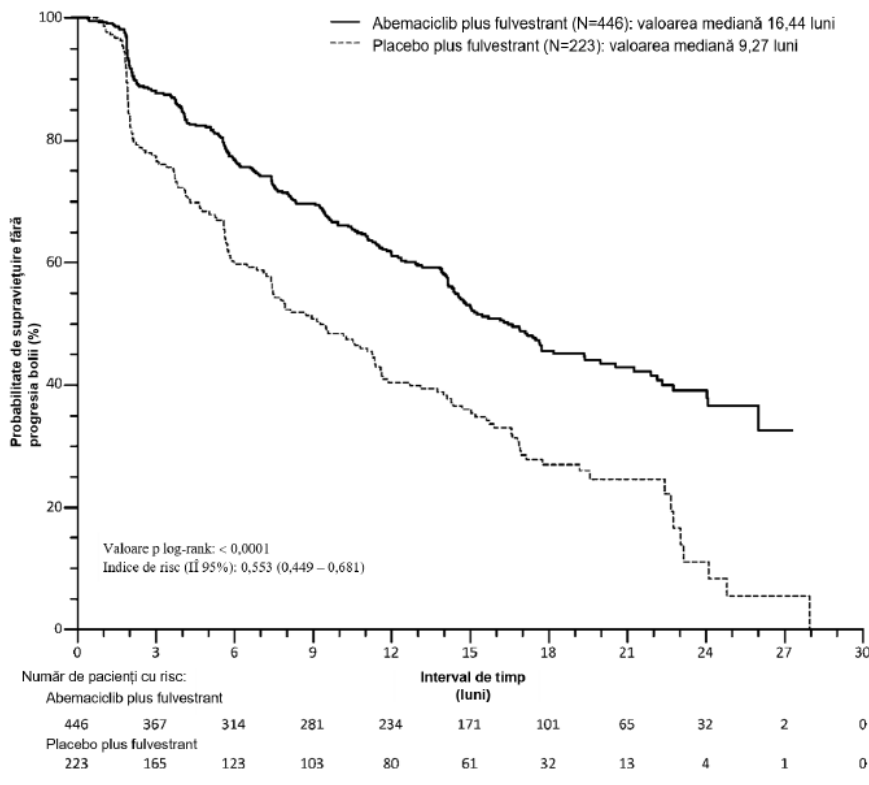


Figura 1. MONARCH 2: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea medicului investigator, populație în intenție-de-tratament)

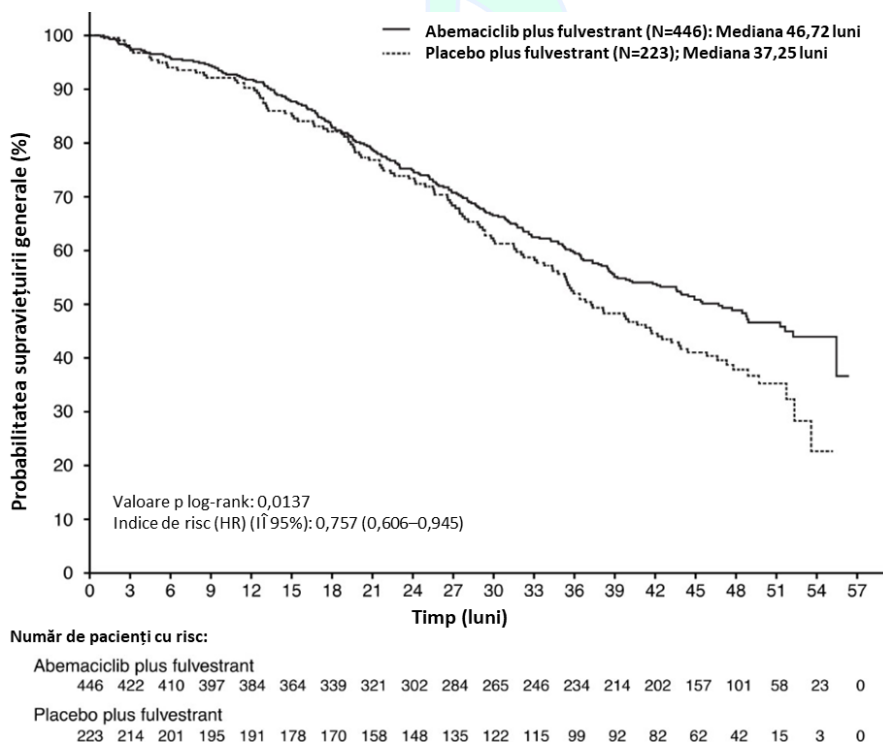


Figura 2. MONARCH 2: curbele Kaplan-Meier pentru Supraviețuirea generală (populația în intenție de tratament – ITT)



Tabelul nr.2. MONARCH 2: Rezumatul datelor privind Supraviețuirea Generală (populația în intenție de tratament-ITT)

	Verzenios plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Supraviețuirea generală	N = 446	N = 223
Număr de evenimente (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
SG mediană [luni] (95 % Î)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Indice de risc (95 % Î)	0,757 (0,606; 0,945)	
Valoarea p	0,0137	

N = număr de pacienți; Î = interval de încredere; SG = supraviețuirea general

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Verzenios la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar.

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

Segmentul populațional 1: Verzenios în asociere cu fulvestrant ca terapie hormonală inițială este indicat pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2-;

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

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS – Franța

Avizul Comitetului de Transparență din 3 februarie 2021 reprezintă reevaluarea avizului emis la data de 12 decembrie 2018 pentru un anumit segment populațional cuprins în indicația RCP și anume:

„Verzenios este indicat în asociere cu fulvestrant la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân local avansat sau metastatic, HR+/HER2 -, în absența leziunii viscerale simptomatice care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, ca tratament de primă linie metastatică la femeile cu recidivă timpurie a terapiei hormonale adjuvante precum și ca tratament de linia a doua metastatică după terapia hormonală de linia întâi”.

Beneficiul terapeutic considerat este unul **important**.



Având în vedere:

- demonstrarea superiorității adăugării de VERZENIOS (abemaciclib) la fulvestrant comparativ cu fulvestrant în monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea globală (câștig absolut de 9,47 luni cu adăugarea de abemaciclib; HR=0,757, 95% CI [0,606; 0,945]) după o urmărire mediană de 48 de luni, la pacientele cu tratament de linia întâi în contextul unei recidive timpurii sau la pacientele cu linia a doua metastatică, și în ciuda:

- toxicității crescute a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 observate la 68% dintre paciente față de 28% cu fulvestrant în monoterapie, toxicității hematologice și gastrointestinale (diaree raportată la 87% dintre paciente față de 28% cu fulvestrant în monoterapie) ducând la ajustări ale dozei sau chiar întreruperi ale tratamentului, precum și a evenimentelor tromboembolice venoase grave observate,

- absența datelor solide privind calitatea vieții pacientelor,

Comitetul consideră că adăugarea VERZENIOS (abemaciclib) la fulvestrant oferă, la fel ca și KISQALI (ribociclib) în asociere cu fulvestrant, o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu fulvestrant în monoterapie în tratamentul cancerului local avansat sau metastatic de sân, HR+/HER2-, la femeile aflate în postmenopauză fără afectare viscerală simptomatică care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, în prima linie metastatică la femeile cu recidivă timpurie a terapiei hormonale adjuvante precum și în a doua linie metastatică după o primă linie de hormonoterapie.

NICE

(Restricție RCP) Ghidul NICE adoptat la data de 15 septembrie 2021 face următoarele recomandări:

Abemaciclib plus fulvestrant este recomandat ca o opțiune pentru tratarea cancerului de sân cu receptori hormonalni pozitivi și receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2) negativ, local avansat sau metastatic la femeile adulte **care au urmat anterior terapie endocrină** numai dacă:

- exemestan plus everolimus este cea mai adecvată alternativă pentru un inhibitor al kinazei 4 și 6 (CDK 4/6) dependent de ciclină și
- firma furnizează abemaciclib conform acordului comercial.

Comitetul a luat în considerare următoarele aspecte:

- Această evaluare analizează dovezile suplimentare colectate ca parte a acordului de acces gestionat de Cancer Drugs Fund pentru Abemaciclib plus fulvestrant pentru tratarea cancerului de sân cu receptori hormonalni pozitivi, HER2 negativ, local avansat sau metastatic după terapia endocrină (vezi ghidul de evaluare a tehnologiei NICE 579). Tratamentul uzual pentru această indicație este exemestan plus everolimus.

- Au fost colectate dovezi suplimentare din studiile clinice în perioada în care tratamentul abemaciclib plus fulvestrant era gestionat de Cancer Drugs Fund. La unele paciente incluse în studiul clinic li s-a administrat o doză mai mare de abemaciclib decât ar fi fost recomandată în mod normal, prin urmare nu putem estima eficacitatea



tratamentului în practica clinică. Însă, o comparație indirectă sugerează faptul că pacientele cărora li s-a administrat Abemaciclib plus fulvestrant au avut o progresie mai lentă a bolii și o durată de viață mai mare decât pacientele cărora li s-a administrat exemestan plus everolimus.

SMC

(Restricție RCP) Conform avizului nr.2179 din data de 5 aprilie 2019, SMC a **acceptat utilizarea restricționată** a tratamentului cu Verzenios pentru indicația: „Verzenios în asociere cu fulvestrant este indicat la femeile aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HR+/HER2-, care nu au administrat deloc sau au administrat numai o linie de tratament hormonal anterior, la paciențele al căror cancer:

- a progresat în timpul sau după terapia endocrină (neo)adjuvantă sau a progresat în timpul terapiei de primă linie endocrină pentru cancerul de sân avansat”.

Într-un studiu randomizat de fază III la femei cu cancer de sân avansat HR-pozitiv, HER2-negativ care au primit anterior terapie endocrină, abemaciclib în asociere cu fulvestrant a crescut semnificativ supraviețuirea fără progresie comparativ cu monoterapia endocrină.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc rentabilitatea tratamentului cu abemaciclib în asociere cu fulvestrant. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scoția sau de prețuri de listă care sunt echivalente sau mai mici. De asemenea, această recomandare ia în considerare opiniile organizației Implicarea Pacientului și a Clinicianului (PACE).

IQWIG/G-BA

(Restricție RCP) Concluziile raportului de evaluare IQWIG emis la data de 25.02.2022 referitoare la probabilitatea beneficiului adițional al terapiei cu verzenios în asociere cu fulvestrant pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, HR+/HER2-, sunt prezentate în tabelul nr.3.

Tabel nr.3. Abemaciclib în combinație cu un inhibitor de aromatază - probabilitatea și mărimea beneficiului adițional

Indicație	Terapia comparativă adecvată	Probabilitatea și mărimea beneficiului adițional
Femei cu cancer mamar HR-pozitiv, HER2-negativ local avansat sau metastatic		



Femei în postmenopauză, cu terapie endocrină inițială	<ul style="list-style-type: none"> - Anastrozol sau - Letrozol sau - Fulvestrant sau - Posibil tamoxifen dacă inhibitorii de aromatază nu sunt adecvați - Ribociclib în asociere cu un INS (anastrozol, letrozol) sau - Abemaciclib în asociere cu un INS (anastrozol, letrozol) sau - Palbociclib în asociere cu un INS (anastrozol, letrozol) sau - Ribociclib în asociere cu fulvestrant sau - Palbociclib în asociere cu fulvestrant 	Beneficiul adițional nu este dovedit
Femei aflate în postmenopauză care au primit anterior terapie endocrină	<ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen sau - Anastrozol sau - Fulvestrant ca monoterapie; numai pentru pacientele cu recidivă sau progresul bolii după tratamentul cu antiestrogeni sau -Letrozol; numai pentru pacientele cu recidivă sau progresul bolii după tratamentul cu antiestrogeni sau -Exemestan; numai pentru pacienții cu progres după tratament antiestrogenic sau -Everolimus în asociere cu exemestan; numai pentru pacientele fără metastaze viscerale simptomatice după ce a apărut progresia bolii cu un AINS sau - Ribociclib în asociere cu un INS (anastrozol, letrozol) sau - Abemaciclib în asociere cu un INS (anastrozol, letrozol) sau - Palbociclib în asociere cu un INS (anastrozol, letrozol) sau - Ribociclib în asociere cu fulvestrant sau - Palbociclib în asociere cu fulvestrant 	<p>Pacientele cu metastaze viscerale: dovada unui beneficiu adițional considerabil</p> <hr/> <p>Pacientele cu metastaze non-viscerale: indicația unui beneficiu adițional mai mic</p>

Comitetul Federal Comun (G-BA) a însărcinat Institutul pentru Calitate și Eficiență în Îngrijirea Sănătății (IQWiG) cu evaluarea beneficiilor substanței active abemaciclib, ca urmare a redepunerii dosarului companiei farmaceutice Eli Lilly Nederland B.V. Dosarul a fost trimis către IQWiG la data de 2 decembrie 2021 și a fost redepus doar pentru cele 2 subgrupuri populaționale, ca urmare a furnizării rezultatelor finale privind supraviețuirea globală din studiul MONARCH 2.

Rezoluția finală a procesului de evaluare va fi emisă de G-BA la jumătatea lunii mai 2022. Ca urmare, au fost luate în considerare noile concluzii emise de IQWiG în urma reevaluării dosarului companiei.

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

Eli Lilly Romania SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ABEMACICLIBUM este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **23** de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după



cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Malta, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile ESMO 2021 recomandă inhibitorii kinazelor ciclin-dependente 4/6 (CDK 4/6) pentru cancerul mamar luminal local avansat sau metastatic, ca primă linie de tratament.

Recomandări - Tratament de primă linie

- Un inhibitor CDK4/6 asociat cu terapia endocrină (ET) reprezintă standardul de îngrijire ca terapie de primă linie pentru pacienții cu ER pozitiv, MBC HER2-negativ, deoarece este asociat cu substanțiale beneficii ale supraviețuirii fără progresia bolii, SFP și ale supraviețuirii generale, SO, precum și menținerea sau îmbunătățirea calității vieții QoL [I, A; Scoruri ESMO-MCBS v1.1: 3-5];
- ET ca monoterapie în prima linie ar trebui rezervată pentru grupul mic de pacienți cu comorbidități sau status de performanță (PS) care exclude utilizarea inhibitorului CDK4/6 în asociere;
- Femeile aflate în pre- și perimenopauză trebuie să primească medicație pentru supresia funcției ovariene (OFS) adițional tuturor terapiilor endocrine.

Schema completă de tratament pentru cancerul mamar metastatic RE+/HER- este prezentată în figura 8.

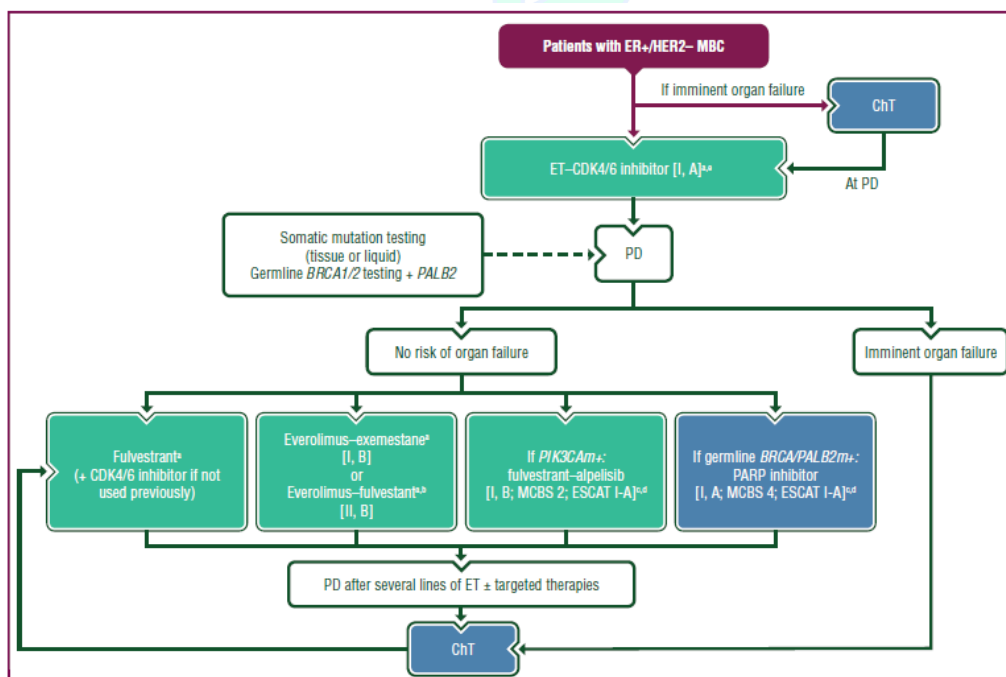


Figura 8. Tratamentul MBC RE+/HER-



Conform HG 720/2008 republicată, inhibitorii kinazelor ciclin-dependente 4/6 (CDK 4/6) rambursați în *Listă*, incluși în P3: Programul național de oncologie sunt următorii:

- Poz. 121: Palbociclibum**¹ (DC IBRANCE - inovativ)
Poz. 138: Ribociclibum**^{1Ω} (DC KISQALI – inovativ)
Poz. 145: Abemaciclibum**^{1Ω} (DC VERZENIOS – inovativ)

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **¹ se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Indicațiile terapeutice conform RCP:

Indicații terapeutice Kisqali (Ribociclibum)

Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor, cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori 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.

La femeile în premenopauză sau perimenopauză, terapia hormonală trebuie asociată cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Indicații terapeutice Ibrance (Palbociclibum)

IBRANCE este indicat în tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2):

- în asocieră cu un inhibitor de aromatază
- în asocieră cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

Indicații terapeutice Verzenios (Abemaciclibum)

Verzenios este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asocieră cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).



Protocoloalele terapeutice corespunzătoare, conform OMS 564/499/2021:

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

I. Indicații

Ribociclib este indicat:

1. în tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormoni pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creștere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale*) simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt
2. în tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară

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

- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.**

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormoni (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 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 Ribociclib. După inițierea mtratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu și la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM

I. Indicații

Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absența "crizei viscerale" simptomatice*) (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice și/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficiență de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate și la nivelul altor organe) care pun în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situații:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: pacienți cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%.

Prescrierea palbociclib la pacienți cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

II. Criterii de includere în tratament:

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;
- vârsta peste 18 ani;
- indice al statusului de performanță ECOG 0-2;
- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

III. Criterii de excludere din tratament:



- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

IV. Tratament

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

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

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonști de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

V. Monitorizarea tratamentului

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile;
- dacă din cauza reacțiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

VII. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182, cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM

I. Indicații pentru care s-a negociat și încheiat contractul cost-volum:

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asocieră cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

II. Criterii de includere:

1. Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu



2. Vârsta peste 18 ani
3. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
4. Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH
- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

IV. Tratament:

Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal - Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

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

V. Monitorizarea tratamentului:

- A. tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq 1500/\text{mm}^3$, numărul de trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$, iar valoarea hemoglobinei $\geq 8 \text{ g/dl}$.
- B. Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- C. Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- D. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Abemaciclib are proprietăți mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorita reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 100 mg/zi

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicul în specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul în specialitatea oncologie medicală sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Observație: Protocolul terapeutic pentru DCI ABEMACICLIBUM nu specifică în indicația terapeutică „în absența crizei viscerale simptomatice”, însă conform RCP (3) și EPAR VERZENIOS (EMA/H/C/4302)(6), studiile clinice MONARCH 2 și 3 au exclus pacientele cu **criză viscerală**, răspândire limfangitică, metastaze SNC sau cancer de sân inflamator.

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de



prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;

1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."**

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

Întrucât RCP VERZENIOS și RCP IBRANCE specifică administrarea într-o schemă terapeutică, în calculul costului terapiei pentru întreaga schemă terapeutică se va lua în considerare genericul FULVESTRANT TEVA 250 mg (DCI FULVESTRANTUM).

De asemenea, întrucât pentru DCI FULVESTRANTUM (asociat schemei terapeutice) doza recomandată presupune o perioadă de inducție și o perioadă de consolidare a tratamentului, calculul costului terapiei pentru întreaga schemă terapeutică s-a efectuat pentru o perioadă de 3 ani calendaristici, per pacient.



DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
Fulvestrantum 250 mg/5ml	Fulvestrant TEVA	cutie x 2 ser.preump.	626,77	62,677
Palbociclibum 125 mg	Ibrance	cutie x 21 cps	10355,23	493,11
Abemaciclibum 150 mg	Verzenios	cutie x 28 cpr.film.	4308	153,86

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu DCI PALBOCICLIBUM (IBRANCE)

Conform RCP: Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1), pentru a realiza un ciclu complet de 28 de zile.

365 zile (pe an) / 28 zile (1 ciclu tratament) x 21 x 493,11 = **134.988,86 lei/an**

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici: 3 x 134988,86 = **404.966,58 lei/3 ani**

Cost schemă terapeutică IBRANCE + FULVESTRANT TEVA/3 ani:

Conform RCP: Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și, ulterior o dată pe lună.

An 1: administrare 3 cutii Fulvestrant în luna 1, ulterior 11 cutii până la sfârșitul anului: 14 x 626,77 lei = 8.774,78 lei/an.

An 2+3: 24 cutii x 626,77 lei = 15.042,48 lei. Cost tratament Fulvestrant pentru 3 ani: **23.817,26 lei**

Cost schemă terapeutică IBRANCE + FULVESTRANT TEVA/3 ani: 404.966,58 + 23.817,26 = **428.783,84 lei/3 ani**

Calculul costului terapiei cu DCI ABEMACICLIBUM (DC VERZENIOS)

Conform RCP VERZENIOS: Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal.

365 x 2 x 153,86 = **112.317,8 lei/an**

Costul terapiei pentru 3 ani calendaristici: 3 x 112.317,8 = **336.953,4 lei/3 ani**

Cost schemă terapeutică VERZENIOS + FULVESTRANT TEVA/3 ani:

Conform studiului de fază 3, randomizat MONARCH 2: Verzenios în asociere cu fulvestrant, „Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 la tratamentul cu Verzenios 150 mg de două ori pe zi plus fulvestrant 500 mg la interval de o lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la interval de două săptămâni după doza inițială, comparativ cu placebo plus fulvestrant, conform aceleiași scheme de tratament”.

Conform RCP FULVESTRANT TEVA: Doza recomandată este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la două săptămâni după doza inițială.

An 1: administrare 2 cutii Fulvestrant în luna 1, ulterior 11 cutii până la sfârșitul anului: 13 x 626,77 lei = 8.148,01 lei/an.



An 2+3 : 24 cutii x 626,77 lei = 15.042,48 lei. Cost tratament Fulvestrant pentru 3 ani: **23.190,49 lei**.

Cost schemă terapeutică VERZENIOS + FULVESTRANT TEVA/3 ani: 336953,4 lei + 23190,49 = **360143,89 lei**

Terapie/Schemă terapeutică	Cost terapie/an (lei)	Cost terapie/3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
IBRANCE – comparator	134.988,86	404.966,58	-
IBRANCE + FULVESTRANT	-	428.783,84	-
VERZENIOS	112.317,8	336.953,4	-
VERZENIOS + FULVETRANT	-	360.143,89	-16,00

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

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au permis clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7
2.2. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea	30



calculului	
TOTAL	84

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și completează OMS 816/2014, medicamentul cu **DCI ABEMACICLIBUM (DC VERZENIOS)**, pentru indicația de la punctul 1.9 întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1, P3: Programul național de oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ABEMACICLIBUM și DC VERZENIOS** pentru indicația: „Verzenios este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asocieră cu fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal”.

Referințe bibliografice:

1. RCP VERZENIOS (*Verzenios, INN-abemaciclib (europa.eu)*)
2. HAS – AVIZ 3 FEB.2021 (*1 (has-sante.fr)*)
3. NICE GUIDELINES (*Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breastcancer after endocrine therapy (nice.org.uk)*)
4. RCP IBRANCE (*https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152086/anx_152086_ro.pdf*)
5. RCP FULVESTRANT TEVA (*https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_13812_22.03.21.pdf*)
6. RCP ELOZORA (*https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_7778_12.06.15.pdf*)
7. EPAR VERZENIOS (*https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf*)
8. ESMO 2021 (*https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf*)
9. SMC ADVICE 2179(*https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4378/abemaciclib-verzenios-final-april-2019-2-for-website.pdf*)
10. IQWiG (*A21-153 - Abemaciclib - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))
11. G-BA – (*Procedura de evaluare a beneficiilor pentru substanța activă abemaciclib (reevaluare după termen: cancer de sân, HR+, HER2-, combinație cu fulvestrant) - Comitetul Mixt Federal (g-ba.de)*)

Raport finalizat în data de: 05.04.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu