



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

PALBOCICLIBUM

INDICAȚII

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

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

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

Data depunerii dosarului

6300

Număr dosar

23.11.2017

PUNCTAJ: 90/75



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PALBOCICLIBUM

1.2. DC: IBRANCE

1.3 Cod ATC: L01XE33

1.4. Data eliberării APP: 09.11.2016

1.5. Deținătorul de APP: PFIZER LIMITED- MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

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

1.8. Preț (Lei), conform Canamed publicat în 9 noiembrie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1)-3) 18087.31 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1)-3) 861.30 lei

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

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>IBRANCE este indicat în tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2):</p> <ul style="list-style-type: none">◆ în asociere cu un inhibitor de aromatază,◆ în asociere cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior <p>La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).</p>	<p>125 mg palbociclib/pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1)- pentru a cuprinde un ciclu complet de 28 de zile.</p> <ul style="list-style-type: none">❖ Letrozol+palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, oral/zi, continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.❖ Tratamentul femeilor în pre-/ perimenopauză cu combinația palbociclib + letrozol trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.	<p>Tratamentul cu IBRANCE trebuie să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.</p>



	<ul style="list-style-type: none">❖ Fulvestrant+palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și, ulterior o dată pe lună.❖ Înainte de a începe tratamentul cu palbociclib și fulvestrant și pe parcursul duratei acestuia, femeile la pre-/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH. Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.	
--	---	--

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

Clasificare conform CTCAE 4.0.

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

- a. Tabelul se aplică tuturor reacțiilor adverse hematologice cu excepția limfopeniei (dacă nu este asociată cu evenimente clinice, de exemplu infecții oportuniste).
- b. ANC: Grad 1: ANC $< \text{LIVN} - 1500/\text{mm}^3$; Grad 2: ANC $1000 - <1500/\text{mm}^3$; Grad 3: ANC $500 - <1000/\text{mm}^3$; Grad 4: ANC $<500/\text{mm}^3$.

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

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

Clasificare conform CTCAE 4.0.

CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse.

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

Insuficiență hepatică

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



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

Insuficiență renală

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

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

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Palbociclibum, indicat în *tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau în asociere cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior*, a fost evaluat de autoritățile competente franceze în vederea stabilirii statutului de rambursare [2].

Necesitatea introducerii medicamentului Palbociclibum în practica medicală curentă din Franța

Cu o incidență estimată la 54 062 de cazuri noi pe an în 2015, cancerul mamar este cea mai frecventă boală tumorală la femei (31,2%) fiind cauza a 18,2% dintre decesele de sex feminin produse de cancer [3,4].

Managementul acestei afecțiuni în stadiu avansat local sau metastatic trebuie să urmărească ameliorarea calității vieții și a supraviețuirii globale [5].

În cadrul strategiei terapeutice se vor considera trăsăturile esențiale, histologice ale tumorii, tratamentele anterioare primite și toleranța lor, localizarea metastazelor, timpul de recădere și predictorii ai răspunsului la tratament (expresia receptorilor hormonal (HR) și/sau a receptorilor HER2).

În cancerele de sân avansate sau metastazate RH +/HER2- (60 până la 70% din cazuri) cu implicare viscerală simptomatică, care pun viața în pericol pe termen scurt se utilizează chimioterapia. Dacă nu au fost identificate metastaze viscerale, se recomandă terapia cu hormoni. Pentru pacientele aflate la menopauză se vor utiliza inhibitori nesteroidieni de aromatază (anastrozol sau letrozol), dacă nu au fost anterior administrați ca parte a tratamentului adjuvant din ultimele 12 luni. Cu toate că superioritatea inhibitorilor de aromatază față de tamoxifen a fost demonstrată, în ceea ce privește rata de răspuns și supraviețuirea fără progresia bolii, tamoxifenul rămâne o opțiune terapeutică de linia întâi.

Dacă se înregistrează progresia bolii, se pot administra: fulvestrant, poate fi reluat tratamentul cu tamoxifen sau se poate folosi exemestan singur sau în asociere cu everolimus.

La pacientele care nu se află la menopauză se recomandă administrarea unui agonist LHRH (goserelin sau leucoporelin) împreună cu hormonoterapia.

Cu toate că există aceste tratamente, neoplasmul mamar în stadiu local avansat sau metastatic RH+/HER2- rămâne o afecțiune incurabilă cu o rată de supraviețuire pentru 5 ani, de 23,3%. Sunt în continuare necesare opțiuni terapeutice pentru această patologie.



Comparatori clinic relevanți pentru Palbociclib

În raportul HAS sunt precizați următorii comparatori, relevanți pentru practica medicală din Franța care pot fi utilizați în tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic pozitiv pentru receptorul HR și negativ pentru receptorul HER2:

1. Anastrozolum (Arimidex, AstraZeneca), indicat în tratamentul cancerului de sân avansat, cu receptori hormonal pozitivi, pentru pacientele aflate la menopauză – beneficiu terapeutic important; beneficiul adițional comparativ cu tamoxifenul nu a fost determinat,
2. Letrozolum (Femara, Novartis Pharma), indicat ca terapie de primă linie în cancerul de sân hormonodependent în stadiu avansat, la pacientele aflate la menopauză – beneficiu terapeutic important și beneficiu suplimentar moderat comparativ cu tamoxifenul,
3. Tamoxifen (Novaldex, AstraZeneca), indicat în tratamentul formelor avansate de cancer care prezintă progresie locală și/sau metastazate – beneficiu terapeutic important (nu a fost necesară determinarea beneficiului adițional),
4. Fulvestrant (Faslodex, AstraZeneca), indicat ca tratament în cancerul mamar, local avansat sau metastazat, la pacientele aflate la menopauză, care prezentau receptori estrogenici pozitivi, în situația unor recidive apărute în timpul sau după tratamentul adjuvant cu un antiestrogen sau dacă se înregistrează progresia bolii după terapia antiestrogenică,
5. Exemestan (Aromasine, Pfizer), indicat în tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat, la pacientele aflate la menopauză care s-a instalat natural sau artificial în urma eșecului tratamentului cu antiestrogeni – beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional nu a fost determinat comparativ cu letrozol,
6. Everolimus (Afinitor, Novartis Pharma), indicat în tratamentul cancerului de sân avansat cu receptori hormonal pozitivi, HER 2 negativi, în asociere cu exemestanul, pentru pacientele aflate la menopauză care nu prezintă afecțiuni viscerale simptomatice, recidive sau progresia bolii și au primit tratament anterior cu un inhibitor nesteroidian de aromatază – beneficiu terapeutic moderat și beneficiu terapeutic adițional insuficient,
7. Toremifen (Fareston, Centre Spécialités Pharmaceutiques), indicat ca tratament hormonal de primă intenție în cancerul metastatic de sân, hormono-sensibil la pacientele aflate la menopauză – beneficiu terapeutic important (beneficiul adițional nu a fost determinat).

În cazul pacientelor aflate în peri-/premenopauză, agoniștii LHRH (goserelin și leuprorelin) pot fi asociați hormonoterapiilor dar nu sunt considerați comparatori clinic relevanți. Palbociclib în asociere cu hormonoterapia (inhibitor de aromatază sau fulvestrant) nu este indicat pacientelor cu afecțiuni viscerale simptomatice care pun în pericol prognosticul vital pe termen scurt. În consecință, chimioterapiile nu sunt considerate ca fiind comparatori clinic relevanți.

Eficacitatea medicamentului Palbociclib

- În vederea evaluării tehnice, producătorul a depus rezultatele obținute din următoarele studii clinice:
- un studiu de fază II, randomizat, cu design deschis în care asocierea palbociclib+letrozol a fost comparată cu letrozol, administrate la 165 de paciente aflate la menopauză care nu au fost tratate anterior pentru neoplasmul local avansat sau metastatic (studiul clinic PALOMA-1),



- un studiu de fază III, randomizat, cu design deschis, comparativ versus placebo în asociere cu letrozol, pentru 666 paciente care sunt la menopauză care nu au primit tratament anterior pentru afecțiunea local avansată sau metastazată (studiul clinic PALOMA-2),
- un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, comparativ versus placebo în asociere cu un tratament pe bază de fulvestrant, realizat pentru 521 de paciente aflate la menopauză sau pre-/perimenopauză la care boala a recidivat sau a progresat după o hormonoterapie (studiul clinic PALOMA-3).

Palbociclib în asociere cu letrozol ca tratament de linia întâi pentru pacientele aflate la menopauză

Studiul clinic de fază II PALOMA -1

Pacientele care au primit anterior un tratament adjuvant cu un inhibitor de aromatază și au înregistrat recidive pe parcursul tratamentului sau în următoarele 12 luni de la finalizarea acestuia nu au fost incluse în studiu. Inițial, au fost incluse două cohorte în scopul identificării unor biomarkeri predictivi pentru ameliorarea răspunsului clinic:

- prima cohortă a inclus pacienți diagnosticați cu neoplasm mamar RH+/HER2-,
- a doua cohortă a cuprins pacienți diagnosticați cu neoplasm mamar RH+/HER2- care prezintă ciclina D1 amplificată și/sau lipsa lui p16.

Conform analizei intermediare, care nu a fost prevăzută în protocol, nu s-a demonstrat o diferență între cele două cohorte, protocolul fiind amendat în vederea continuării analizei de eficacitate pentru asocierea palbociclib+letrozol în cadrul populației incluse.

La momentul analizei finale, valoarea mediană a perioadei de monitorizare a pacienților a fost 29,6 luni. Supraviețuirea fără progresia bolii a fost mai mare în grupul palbociclib/letrozol (20,2 luni), comparativ cu grupul letrozol (10,2 luni): HR=0,48 (95%CI [0,319-0,718], p=0.0004).

Nicio diferență nu a fost evidențiată în acest studiu în ceea ce privește supraviețuirea globală HR=0,81 (95%CI [0,49-1,34], valoare p nu a fost publicată) și răspunsul obiectiv OR=1,5 (95%CI [0,76-2,97], p nu a fost publicat).

Studiul clinic de fază III PALOMA -2

Studiul de superioritate, randomizat, dublu-orb comparativ versus placebo și letrozol pentru pacientele aflate în postmenopauză diagnosticate cu neoplasm mamar avansat sau metastatic RH+/HER2- care nu au fost tratate anterior. S-a urmărit demonstrarea superiorității asocierii palbociclib+letrozol în termeni de supraviețuire fără progresia bolii, comparativ cu placebo+letrozol.

Recrutarea pacienților a început în 22 februarie 2013 iar colectarea datelor în vederea realizării analizei principale s-a realizat în 26 februarie 2016.

Criterii de includere:

- paciente adulte (vârsta ≥ 18 ani) aflate la menopauză,
- diagnostic documentat de adenocarcinomul mamar avansat local sau metastatic
- neeligibilitate pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie și pentru care chimioterapia nu este indicată,
- paciente care nu au fost tratate pentru cancerul de sân local avansat sau metastatic,
- tumora a fost confirmată prin histologie sau citologie RH +,



- boală măsurabilă în conformitate cu criteriile RECIST 1.1 sau doar o leziune osoasă,
- scor de performanță ECOG 0-2,
- neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$; trombocite $\geq 100.000/\text{mm}^3$; hemoglobină $\geq 9\text{g/dl}$; creatinină $\leq 1,5$ x limita superioară normală sau clearance-ul $\geq 60\text{ ml/min}$; bilirubina \leq de 1,5 x limita superioară normală, ASAT și/sau ALAT \leq de 3 x limita normală superioară, fosfataza alcalină superioară $\leq 2,5$ x limita superioară normală.

Criterii de nonincludere:

- tumoră HER2+,
- afectare viscerală simptomatică care afectează prognosticul vital pe termen scurt,
- metastaze cerebrale active sau simptomatice,
- recidiva în timpul unui tratament neoadjuvant cu un inhibitor de aromatază sau în perioada de 12 luni de la oprirea acestuia.

Studiul s-a desfășurat în 186 de centre din 17 țări, dintre care 10 aflate în Franța.

Randomizarea s-a realizat în raport 2:1 pentru tratamentul cu:

- palbociclib 125 mg/zi, administrat timp de 21 de zile consecutive, urmat de 7 zile de pauză (schema 3/1) și letrozol 2,5 mg/zi,
- placebo + letrozol 2,5 mg/zi.

Dacă se constată progresia bolii, protocolul nu prevede trecerea pacientelor în brațul palbociclib

Obiectivul principal urmărit a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de investigator și definită ca perioada cuprinsă între momentul randomizării și progresia bolii sau decesul pacientei.

Obiectivele secundare vizate au fost:

- supraviețuirea globală (SG),
- SFP evaluată de un comitet independent,
- procentul pacientelor care au prezentat un răspuns global (complet sau parțial),
- beneficiul clinic (răspuns complet sau parțial sau afecțiune stabilă pentru cel puțin 24 de săptămâni),
- durata mediană a răspunsului,
- calitatea vieții (determinată prin chestionarele FACT-B și EQ-5D).

Rezultate

Au fost incluse 666 paciente: 444 în grupul palbociclib și 222 în grupul placebo.

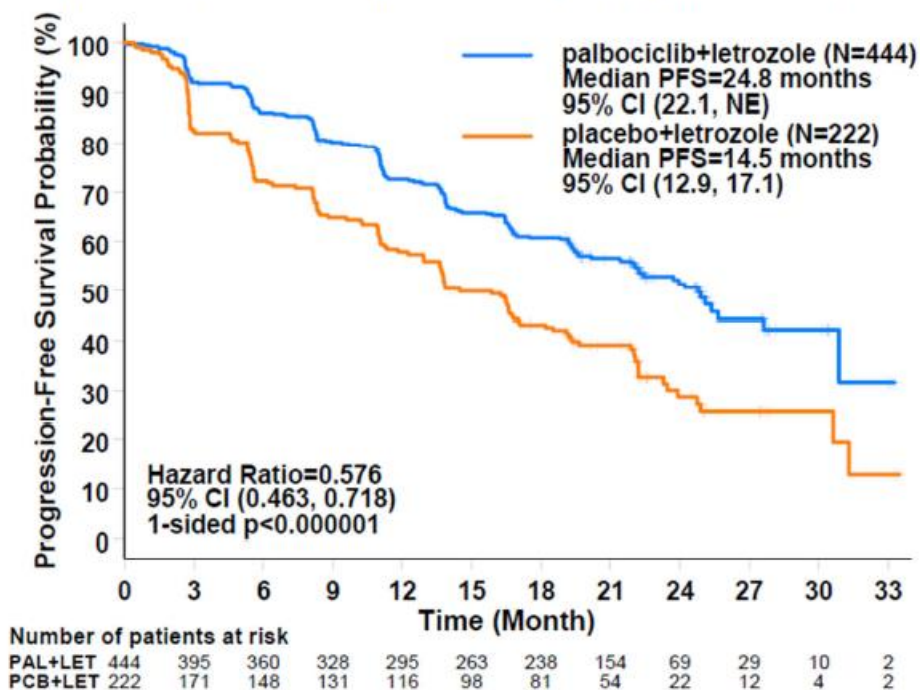
La momentul analizei finale a rezultatelor, valoarea mediană a SFP determinată de investigator a fost 24,8 luni (95%CI [22,1; nu a fost determinată]) în brațul palbociclib versus 14,5 luni (95%CI [12,9-17,1]) în grupul placebo, respectiv un câștig absolut de 10,3 luni în favoarea palbociclib+letrozol: HR=0,57 (95%CI [0,46-0,71], $p < 0,00001$ (sub valoarea prag stabilită de 0,00135).



Tabelul 4 – Caracteristici ale pacientelor înrolate în studiul clinic PALOMA-2

	Palbociclib+Letrozol N=444	Letrozol+Placebo N=222	Total N=666
Vârsta (Ani)			
Mediana (min-max)	62 (30-89)	61 (22-88)	62,0 (28-89)
≥ 65 ani (%)	181 (40,8)	81 (36,5)	262 (39,3)
Afecțiune măsurabilă n (%)	338 (76,1)	171 (77,0)	509 (76,4)
Stadiul bolii la momentul diagnosticării			
I sau II	63 (14,2)	46 (20,7)	109 (16,4)
III	41 (9,2)	28 (12,6)	69 (10,4)
IIIb	15 (3,4)	7 (3,2)	22 (3,3)
IIIc	16 (3,6)	4 (1,8)	20 (3,0)
IV	138 (31,1)	72 (32,4)	210 (31,5)
Necunoscut/Altul	44 (9,9)	13 (5,9)	57 (8,6)
Localizarea metastazelor			
Sân	137 (30,9)	74 (33,3)	211 (31,7)
Os	325 (73,2)	162 (73,0)	487 (73,1)
Ficat	75 (16,9)	46 (20,7)	121 (18,2)
Plămân	150 (33,8)	71 (32,0)	221 (33,2)
Ganglion limfatic	212 (47,7)	110 (49,5)	322 (48,3)
Alte	115 (25,9)	64 (28,8)	179 (26,9)
Nr. situsurilor n (%)			
1	138 (31,1)	66 (29,7)	204 (30,6)
2	117 (36,4)	52 (23,4)	169 (25,4)
3	112 (25,2)	61 (27,5)	173 (26,0)
≥ 4	77 (17,3)	43 (19,4)	120 (18,1)
Scor ECOG n (%)			
0	257 (57,9)	102 (45,9)	359 (53,9)
1	178 (40,1)	117 (52,7)	295 (44,3)
2	9 (2,0)	2 (1,4)	12 (1,8)
Afectare viscerală nonsimptomatică, n (%)	217 (48,9)	111 (50,0)	328 (49,2)
Perioada în care boala este asimptomatică după tratamentul (neo)adjuvant, n (%)			
Metastatic de la început	148 (33,3)	74 (33,3)	222 (33,3)
≤12 luni	89 (20,0)	44 (19,8)	133 (20,0)
>12 luni	207 (46,6)	104 (46,8)	311 (46,7)
Hormonoterapie neoadjuvantă, n (%)	253 (57,0)	127 (57,2)	380 (57,1)

Figure 1 : SSP évaluée par l'investigateur, population ITT



Analiza realizată de un comitet independent a indicat o valoare mediană a SFP mai mare în grupul palbociclib comparativ cu letrozol: 30,5 luni versus 19,3 luni, HR=0,65, 95%CI [0,50-0,84], p=0,0005).

Analiza SG a fost realizată după raportarea a 133 decese (34% din numărul evenimentelor necesare pentru analiza finală). Nu au fost constatate diferențe între cele două grupuri de tratament: 21% decese în brațul palbociclib versus 17% în brațul placebo.

Tabelul 5 – Rezultatele obținute pentru alte obiective secundare

	Palbociclib+Letrozol N=444	Letrozol+Placebo N=222	OR 95%CI
% Răspuns global	42,1 % [37,5 ; 46,9]	34,7 % [28,4 ; 41,3]	1,40 [0,98 ; 2,01]
Beneficiul clinic (%)	84,9 % [81,2 ; 88,1]	70,3 % [63,8 ; 76,2]	2,39 [1,58 ; 3,60]
Durata răspunsului	22,5 luni [19,8 ; 28,0]	16,8 luni [14,2 ; 28,5]	NA

Calitatea vieții a fost determinată în baza unui chestionar specific pentru neoplasmul mamar FACT-B (scor 0-164) și a scorului generic EQ-5D (scor maxim=1). Nu s-a constatat nicio diferență în ceea ce privește calitatea vieții pacientelor din cele două brațe:

- chestionarul FACT-B: scor palbociclib=103,4 (95%CI [102,1-104,7]) versus 103,7 (95%CI [101,9-105,6]) în grupul placebo, adică o diferență de 0,32 puncte (95%CI [-2,63;1,98]),
- chestionarul EQ-5D: scor palbociclib=0,74 (95%CI [0,72;0,75]) versus 0,71 (95%CI [0,69;0,73]) în grupul placebo, respectiv o diferență ne semnificativă de 0,023 (95%CI [-0,04;0,051]).



Palbociclib în asociere cu fulvestrant ca tratament de linia întâi în cancerul de sân metastatic pentru pacientele aflate la menopauză sau în peri-/premenopauză tratate anterior cu hormonoterapie

Studiul clinic de fază III PALOMA -3

Studiul de superioritate, randomizat, dublu-orb comparativ versus placebo și fulvestrant (+/- goserelin) pentru pacientele aflate în postmenopauză sau pre/perimenopauză diagnosticate cu neoplasm mamar RH+, HER2-, avansat sau metastazat la care boala a recidivat sau a progresat după terapia hormonală.

Recrutarea pacientelor a început în 26 septembrie 2013 iar datele au fost colectate pentru analiza intermediară în 5 decembrie 2014.

Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani,
- paciente la menopauză sau pre/perimenopauză care au urmat un tratament cu goserelin cu 4 săptămâni anterior randomizării,
- cancer de sân metastatic sau local avansat confirmat histologic prin examen histologic sau citologic, neeligibile pentru intervenții chirurgicale sau radioterapie,
- tumoră ER+ și/sau PR+ documentată de la ultima biopsie realizată,
- tumoră HER 2- documentată de la ultima biopsie,
- tumoră care progresează:
 - în timpul sau în ultimele 12 luni după tratamentul adjuvant cu un inhibitor de aromatază, pentru pacientele aflate la menopauză sau cu tamoxifen dacă nu sunt în menopauză,
 - pe parcursul sau în lunile care urmează după finalizarea tratamentului cu un inhibitor de aromatază, aflate în menopauză sau tamoxifen, dacă nu sunt în menopauză, administrat pentru neoplasmul mamei metastatic sau avansat,
 - o schemă de chimioterapie pentru tratamentul afecțiunii local avansate sau metastatice după hormonoterapie,
- boală măsurabilă în conformitate cu criteriile RECIST 1.1 sau doar o leziune osoasă,
- scor de performanță ECOG 0-1,
- neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$; trombocite $\geq 100.000/\text{mm}^3$; hemoglobină $\geq 9\text{g}/\text{dl}$; creatinină $\leq 1,5$ x limita superioară normală sau clearance-ul ≥ 60 ml/min; bilirubină \leq de 1,5 x limita superioară normală, ASAT și/sau ALAT \leq de 3 x limita normală superioară, fosfataza alcalină superioară $\leq 2,5$ x limita superioară normală.

Criterii de nonincludere:

- tratament anterior cu inhibitor CDK, fulvestrant, everolimus sau alt inhibitor PI3K-mTOR,
- afectare viscerală simptomatică care afectează prognosticul vital pe termen scurt,
- metastaze cerebrale active sau simptomatice,
- intervenție chirurgicală sau administrarea chimioterapiei, radioterapiei sau unui alt agent antineoplazic în ultimele 2 săptămâni anterior randomizării.

Studiul s-a desfășurat în 144 de centre din 17 țări (niciunul din Franța).

Randomizarea s-a realizat în raport 2:1 pentru tratamentul cu:

- palbociclib 125 mg/zi, administrat timp de 21 de zile consecutive, urmat de 7 zile de pauză (schema 3/1) și fulvestrant 500 mg i.m. în zilele 1-15 dintr-un ciclu de 28 de zile,



➤ placebo + fulvestrant 500 mg i.m. în zilele 1-15 dintr-un ciclu de 28 de zile.

Tabelul 6 – Caracteristicile pacienților înrolați în studiul clinic PALOMA-3

	Palbociclib+Fulvestrant N=347	Fulvestrant+Placebo N=174	Total N=521
Vârsta (Ani)			
Mediana (min-max)	57 (30-88)	56 (29-80)	57 (29-88)
Pre/perimenopauză	72 (20,7)	36 (20,7)	108 (20,7)
Menopauză	275 (79,3)	138 (79,3)	413 (79,3)
Afecțiune măsurabilă n (%)	268 (77,2)	138 (79,3)	406 (77,9)
Stadiul bolii la momentul diagnosticării			
I sau II	146(42,1)	69 (39,7)	215 (41,3)
III	42 (12,1)	29 (16,7)	71 (13,6)
IIIb	13 (3,7)	7 (4,0)	20 (3,8)
IIIc	14 (4,0)	11 (6,3)	25 (4,8)
IV	86 (24,8)	36 (20,7)	122 (23,4)
Necunoscut	13 (3,7)	8 (4,6)	21 (4,0)
Altul	33 (9,5)	14 (8,0)	47 (9,0)
Perioada cuprinsă între diagnosticare și prima recidivă			
Date disponibile	233 (67)	123 (71)	356 (68)
>24 luni	192 (82)	101 (82)	293 (82,3)
12-24 luni	30 (13)	19 (15)	49 (13,7)
<12 luni	11 (5)	3 (2)	14 (3,9)
Localizarea metastazelor			
Viscere	206 (59)	105 (60)	311 (59,7)
Os	263 (75,8)	129 (74,1)	392 (75,2)
Torace	61 (17,6)	19 (10,9)	80 (15,4)
Ficat	127 (36,6)	81 (46,6)	208 (39,9)
Plămân	103 (29,7)	44 (25,3)	147 (28,2)
Ganglion limfatic	138 (39,8)	63 (36,2)	201 (38,6)
Alte	109 (31,4)	46 (26,4)	155 (29,8)
Nr. situsurilor n (%)			
1	111 (32,0)	60 (34,5)	171 (32,8)
2	99 (28,5)	50 (28,7)	149 (28,6)
3	73 (21,0)	36 (20,7)	109 (20,9)
≥ 4	62 (17,9)	26 (14,9)	88 (16,9)
Nu au fost raportate	2 (0,6)	2 (1,1)	4 (0,8)
Scor ECOG n (%)			
0	207 (59,7)	115 (66,1)	322 (61,8)
1	140 (40,3)	59 (33,9)	199 (38,2)
Intervenții chirurgicale anterioare n (%)	285 (82,1)	148 (85,1)	433 (83,1)
Radioterapie anterioară n (%)	238 (68,6)	130 (74,7)	368 (70,6)
Linii de tratament primite în stadiul metastatic n (%)	84 (24,2)	45 (25,9)	129 (24,8)
0	132 (38,0)	70 (40,2)	202 (38,8)
1	90 (25,9)	43 (24,7)	133 (25,5)
2	41 (11,8)	16 (9,2)	57 (10,9)
≥3			
Chimioterapie administrată în cadrul diagnosticului inițial n (%)	96 (27,7)	36 (20,7)	132 (25,3)
NU	251 (72,3)	138 (79,3)	389 (74,7)
DA			



Tipul de tratament/ stadiul bolii în momentul administrării chimioterapiei n (%)			
Neoadjuvant	69 (19,9)	33 (19,0)	102 (19,6)
Adjuvant	151 (43,5)	91 (52,3)	242 (46,4)
Avansat/metastatic	107 (30,8)	63 (36,2)	170 (32,6)
Lipsa datelor	1 (<1,0)	0	1 (<1,0)
Hormonoterapie administrată la diagnosticul inițial, n (%)			
1 linie	133 (38,3)	77 (44,3)	210 (40,3)
>1 linie	214 (61,7)	97 (55,7)	311 (59,7)
Tamoxifen	211 (60,8)	104 (59,8)	315 (60,5)
Inhibitor de aromatază	296 (85,3)	151 (86,8)	447 (85,5)

Dacă se constată progresia bolii, protocolul nu prevede trecerea pacienților în brațul palbociclib
 Obiectivul principal urmărit a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de investigator și definită ca perioada cuprinsă între momentul randomizării și progresia bolii sau decesul pacientei.

Obiectivele secundare vizate au fost:

- supraviețuirea globală (SG),
- procentul pacienților care au prezentat un răspuns global (complet sau parțial),
- beneficiul clinic (răspuns complet sau parțial sau afecțiune stabilă pentru cel puțin 24 de săptămâni),
- durata mediană a răspunsului,
- calitatea vieții (determinată prin chestionarele FACT-B și EQ-5D).

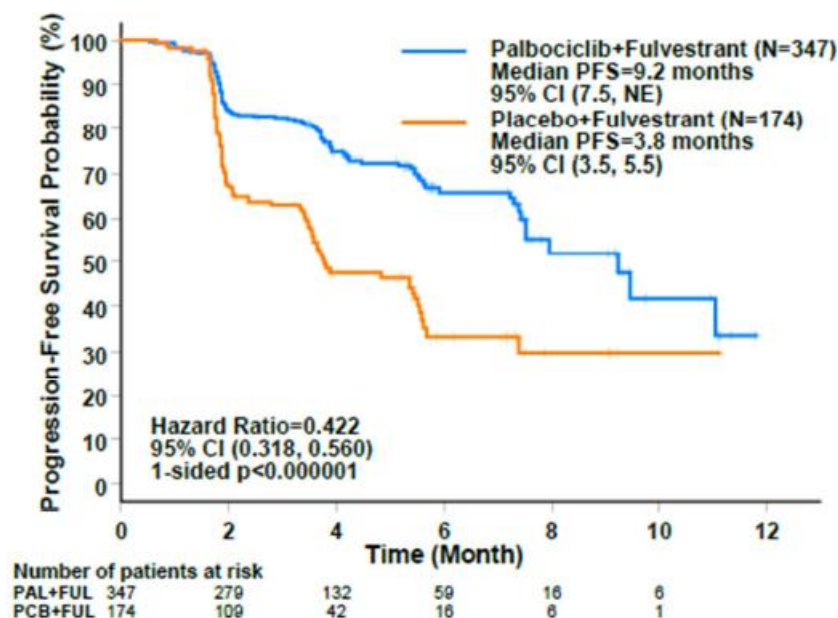
Rezultate

Au fost incluse 521 paciente: 347 în grupul palbociclib și 147 în grupul placebo. S-a observat o mare heterogenitate în ceea ce privește linia de tratament: 24,8% dintre paciente erau în prima linie, 38,8% în a doua și 36,4% în a treia sau o linie ulterioară.

SFP evaluată de investigator a fost de 9,2 luni (95%CI [7,5;NA]) în grupul palbociclib și 3,8 luni (95%CI [3,5;5,5]) în grupul placebo, ceea ce înseamnă un câștig absolut de 5,4 luni pentru palbociclib+fulvestrant: HR=0,42, (95%CI [0,31;0,56], p<0,00001, pragul fiind stabilit la 0,00135).

Rezultatele obținute de comitetul independent de evaluare sunt reprezentate în figura 2. Valoarea mediană a supraviețuirii a fost 8,9 luni în 16 martie 2015 și 15 luni în 23 octombrie 2015.

Figure 2 : SSP déterminée par l'investigateur, population ITT



La momentul analizei finale au fost înregistrate 112 decese: 20,5% în grupul palbociclib și 23,6% în grupul placebo. Conform protocolului, analiza finală a supraviețuirii globale trebuia realizată după raportarea a 198 de evenimente.

În ceea ce privește procentul pacienților care au prezentat răspuns global s-a observat o diferență de 3,6 luni în favoarea palbociclibului.

Tabelul 7 – Rezultatele obținute pentru alte obiective secundare

	Palbociclib+Fulvestrant N=347	Fulvestrant+Placebo N=222	OR 95%CI
% Răspuns global	10,4% [7,4 ; 14,1]	6,3% [3,2 ; 11,0]	1,72 [0,84 ; 3,90]
Beneficiul clinic (%)	34,0% [29,0 ; 39,3]	19,0% [13,4 ; 25,6]	2,19 [1,39 ; 3,52]
Durata răspunsului	9,3 mois [4,0 ; NE]	5,7 mois [3,7 ; 5,7]	NA

Calitatea vieții a fost determinată în baza chestionarului EORTC-QLQ-C30 (scor 0-164) și a scorului generic EQ-5D (scor maxim=1):

- chestionarul EORTC-QLQ-C30: scor palbociclib=66,1 (95%CI [64,5;67,7]) versus 63,0 (95%CI [60,6;65,3]) în grupul placebo, adică o diferență de 3,1 puncte (95%CI [0,3;6,0]) în favoarea asocierii palbociclib+fulvestrant,
- chestionarul EQ-5D: scor palbociclib=0,74 (95%CI [0,72;0,76]) versus 0,70 (95%CI [0,67;0,73]) în grupul placebo, respectiv o diferență nesemnificativă de 0,03 (95%CI [0,00;0,0]).



Informații privind siguranța medicamentului Palbociclib

În ceea ce privește siguranța Palbociclibului, rezultatele obținute au fost următoarele:

- în studiul PALOMA-2 s-au raportat evenimente adverse severe (19,6% palbociclib față de 12,6% placebo), evenimente de grad \geq 3 (79,8% față de 27,0%) și evenimente adverse care au condus la întreruperea tratamentului (9,2% față de 5,4%);
- în studiul PALOMA-3 au fost observate mai multe evenimente adverse de grad \geq 3 în grupul palbociclib comparativ cu grupul placebo (71,0% față de 19,2%); dar numărul evenimentelor adverse severe a fost mai mare în grupul placebo (9,6% față de 14,0%, palbociclib) iar numărul evenimentelor adverse care au condus la întreruperea tratamentului a fost comparabil între cele două grupuri (3,8% față de 4,1%).

Principalul risc semnificativ identificat a fost mielotoxicitatea (neutropenie, anemie, trombocitopenie de gradul 3 sau mai mare).

În general, asocierea palbociclibului la letrozol sau fulvestrant a avut ca rezultat un câștig în termeni de supraviețuire fără sprogresa bolii, dar toleranța la palbociclib a fost redusă, în special în termeni hematologici și nu au fost identificate beneficii în ceea ce privește supraviețuirea globală.

Datele care atestă eficacitatea și siguranța administrării palbociclib la pacientele aflate în premenopauză sunt limitate. Letrozolul și fulvestrantul nu sunt recomandate în perioada premenopauzei.

Concluziile evaluării HAS

Beneficiul terapeutic prezentat de medicamentul Palbociclib a fost considerat:

- **important** în indicația: *tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic pozitiv pentru receptorul HR și negativ pentru receptorul HER2*
- ◆ *în asociere cu un inhibitor de aromatază,*
- ◆ *în asociere cu fulvestrant la femeii cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior,*
- **insuficient**, dacă se administrează pacientelor care nu se află la menopauză, prezintă sau nu afectare viscerală simptomatică care pune în pericol viața pe termen scurt.

Beneficiul terapeutic adițional a fost considerat minor (ASMR IV) comparativ cu letrozol sau fulvestrant, în tratamentul cancerului de sân RH+/HER2-, în stadiu avansat pentru pacientele aflate la menopauză, considerând următoarele informații:

- rezultatele obținute în urma desfășurării a două studii de fază III care au demonstrat un câștig în termeni de supraviețuire fără progresia bolii de 10,3 luni pentru palbociclib comparativ cu letrozol sau de 5,4 luni față de fulvestrant, la pacienții tratați anterior cu terapie hormonală,
- lipsa unui câștig în ceea ce privește supraviețuirea globală (conform datelor rezultate din aceste două studii).

Nu a fost observat un beneficiu suplimentar la pacientele care nu se aflau la menopauză, la care boala prezenta sau nu afectare viscerală simptomatică care influența prognosticul vital.

În cadrul strategiei terapeutice, palbociclib este recomandat ca terapie de primă linie:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru pacientele care nu au primit tratament anterior,
- în asociere cu fulvestrant, după un tratament hormonal anterior pentru boala în stadiu avansat sau ca tratament adjuvant în cazul recidivei precoce.



2.2. NICE

Medicamentul Palbociclib a fost evaluat tehnic de autoritățile britanice [6] și a fost recomandat în vederea rambursării, în asociere cu un inhibitor de aromatază, ca opțiune în tratamentul cancerului de sân local avansat sau metastatic cu receptor HER2-, în tratamentul endocrin de primă linie la pacientele adulte. Recomandarea este valabilă, precizează NICE, numai dacă producătorul oferă discount-ul prețului negociat.

Tratamentul cu medicamentul inovator palbociclib poate întârzia administrarea chimioterapiei. Comitetul de experți a precizat că sunt necesare terapii clinic eficiente pentru pacientele diagnosticate cu neoplasm mamar care să prelungească supraviețuirea fără progresia bolii. Palbociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază poate fi administrat pacientelor cu cancer de sân naive la tratament pentru boala metastatică care, altfel ar primi numai un inhibitor de aromatază.

Dovezi privind eficacitatea clinică a palbociclibului în asociere cu letrozol comparativ cu terapia cu letrozol au fost obținute din studiile clinice PALOMA-1 și -2. Deoarece PALOMA-2 a avut un design dublu-orb și a înrolat mai multe paciente, comitetul a considerat rezultatele ca fiind mai fiabile în cadrul procesului decizional.

Analiza finală privind supraviețuirea globală a fost depusă numai pentru datele din studiul PALOMA-1, rezultatele de SG din PALOMA-2 nu au fost disponibile deoarece numărul de evenimente stabilit prin protocol nu a fost atins. Datele referitoare la SFP au fost disponibile pentru ambele studii. Relevanța pentru practica medicală din Marea Britanie nu a fost considerată de NICE în cadrul evaluării.

Rezultatele obținute au indicat că palbociclib a ameliorat SFP dar creșterea SG nu a fost demonstrată. Este de așteptat ca o creștere a SFP să inducă un beneficiu în termeni de SG, dar dimensiunea câștigului este incertă. Nu au fost prezentate grupuri specifice de paciente pentru care tehnologia este în mod deosebit eficientă clinic. Comitetul a concluzionat că palbociclib prezintă un beneficiu clar și important în creșterea SFP. A fost acceptată structura modelului economic propus de companie și considerat potrivit pentru luarea deciziei.

Compania a utilizat diferite valori ale utilității pentru pacienții la care nu s-a înregistrat progresia bolii după administrarea palbociclib+letrozol (0,74) sau numai letrozol (0,71). Aceste valori au provenit din brațele de tratament incluse în PALOMA-2. Comitetul experților evaluatori a estimat o utilitate de 0,72 în urma valorilor obținute din chestionarul EQ-5D pentru pacienții din primele 21 de cicluri din PALOMA-2. Experții au precizat că măsurarea stării de sănătate a pacientelor cu ajutorul chestionarului EQ-5D poate să nu identifice preferința pentru evitarea evenimentelor viitoare. S-au observat inconsistențe în ceea ce privește valorile de utilitate în stadii similare ale bolii și diferite evaluări NICE pentru cancerul mamar.

Comitetul a concluzionat că utilizarea unui cost mai realist pentru progresia bolii și aplicarea discount-ului negociat în cadrul Schemei de Acces pentru Pacienți a determinat un scor ICER care s-a încadrat în limita considerată cost-eficientă pentru resursele sistemului de sănătate britanic.

Cu toate că incidența evenimentelor adverse hematologice a fost mare în studiile clinice cu palbociclib, aceste s-au dovedit reversibile și managerabile.

2.3. SMC

Medicamentul Palbociclib a fost evaluat, în vederea rambursării, de autoritățile competente scoțiene pentru indicația: tratamentul neoplasmului mamar local avansat sau metastatic HR+, HER2-[7]:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază,



- în asociere cu fulvestrant la pacientele care au primit anterior tratament endocrin.
Terapia endocrină pentru pacientele aflate în pre-/perimenopauză, trebuie asociată cu un agonist LHRH.

S-a recomandat rambursarea pentru asocierea palbociclib/inhibitor de aromatază, ca tratament de primă linie în neoplasmul mamar HR+, HER2-, local avansat sau metastatic. Rezultatele obținute dintr-un studiu clinic de fază II și un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo au demonstrat că palbociclib în asociere cu letrozol a crescut SFP comparativ cu letrozol pentru pacientele cu neoplasm mamar și receptor estrogenic pozitiv, HER2-.

Cost-eficacitatea medicamentului palbociclib a fost ameliorată prin negocierea prețului în cadrul Schemei de Acces pentru Pacienți.

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului Palbociclib

Palbociclib este un inhibitor selectiv și reversibil al kinazelor dependente de ciclină (CDK) 4 și 6. Aceasta reduce proliferarea celulară prin blocarea progresiei celulei de la G1 la faza S a ciclului celular. Palbociclib este un medicament care prezintă activitate crescută în cancerul de sân cu receptori estrogenici ER pozitivi.

Compania deținătoare a autorizației de punere pe piață a solicitat ca SMC să considere palbociclib atunci când este poziționat pentru utilizare în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul de primă linie în cancerul mamar local avansat sau metastatic HR+ HER2-.

PALOMA-2 a fost un studiu internațional, multi-centric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III în care au fost înrolate paciente aflate în post-menopauză, cu cancer de sân recurent HER2- local avansat sau metastatic, care nu pot fi supuse rezecției chirurgicale sau radioterapiei cu intenție curativă, pentru care chimioterapia nu a fost indicată clinic și care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru boala avansată. Afecțiunea a fost măsurabilă conform criteriilor de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide (RECIST) versiunea 1.1 sau a bolii osoase. Pacientele au prezentat un status de performanță (ECOG) 0 - 2.

Pacientele au fost randomizate în raport 2: 1 pentru a primi tratament pe cale orală o dată pe zi cu palbociclib 125 mg (n = 444) sau placebo (n = 222) timp de trei săptămâni în fiecare ciclu de patru săptămâni. Ambele grupe au primit zilnic letrozol 2,5 mg pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de locul bolii (visceral versus non-visceral), intervalul de la sfârșitul tratamentului (neo) adjuvant până la recurența bolii (metastatic de novo, <12 luni sau > 12 luni) și (neo) terapii anticanceroase adjuvante (terapie hormonală anterioară față de terapie hormonală anterioară). Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau retragerea consimțământului.

Rezultatul primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii evaluată de investigator, definită ca perioada cuprinsă între randomizare și progresia bolii, confirmată radiologic, sau deces în timpul studiului și evaluată în conformitate cu RECIST versiunea 1.1, pentru populația aflată în intenție de tratament (ITT).

La momentul analizei primare, au fost raportate 331 cazuri de progresie a bolii sau evenimente de deces, durata mediană a urmăririi a fost de 23 de luni. Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 24,8 luni pentru palbociclib plus letrozol și 14,5 luni pentru placebo plus letrozol. Rata de risc (HR) a fost de 0,58 (IC 95% [0,46-0,72], p <0,001) în favoarea asocierii palbociclib plus letrozol.

A fost efectuată o evaluare a rezultatelor de către un comitet independent, a supraviețuirii fără progresia bolii care a fost de 30,5 luni în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol comparativ cu 19,3 luni în



grupul placebo plus letrozol (HR 0,65, 95% CI [0,50-0,84], p = 0,001). Datele privind supraviețuirea generală nu au fost disponibile fiind considerate insuficiente.

Tabelul 8 – Rezultate obținute pentru obiectivele secundare în studiul clinic PALOMA-2

	Palbociclib+Letrozol	Placebo+Letrozol
Răspuns obiectiv	42%	35%
OR=1,4 (95% CI [0.98 - 2.01]), p=0.0310		
Beneficiul clinic/Rata de control a bolii	85%	70%
OR=2,39 (95% CI [1.58 - 3.59]), p<0.0001		
Mediana duratei răspunsului	22.5 luni (95% CI [19.8 - 28.0])	16.8 luni (95% CI [14.2- 28.5])

PALOMA-1 a fost un studiu internațional, multi-centru, deschis, randomizat, de fază I și II la femei cu post-menopauză cu cancer de sân avansat cu ER-pozitiv, HER-2 negativ avansat.

Analiza rezultatului primar (SFP) a fost inițial planificată pentru a fi efectuată numai în cohorta 2, fiind modificată ulterior, după o analiză intermediară neplanificată, ca să includă ambele cohorte. La momentul analizei finale, perioada mediană de urmărire a fost 29,6 luni pentru pacienții din ambele grupuri care au primit palbociclib plus letrozol și 27,9 luni pentru cei cărora li sa administrat letrozol în monoterapie. În grupul tratat cu palbociclib plus letrozol, 23% (19/84) dintre paciente au rămas în tratament, comparativ cu 10% (8/81) în grupul cu letrozol. La analiza finală a SFP, au fost identificate 41 de evenimente în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol și 59 în grupul cu letrozol.

SFP a fost de 20,2 luni la pacientele cărora li s-a administrat palbociclib plus letrozol comparativ cu 10,2 luni după letrozol în monoterapie (HR 0,49, CI 95% CI [0,32-0,75], p = 0,0004).

În cohorta 1, mediana SFP a fost 26,1 luni în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol comparativ cu 5,7 luni în grupul cu letrozol (HR 0,30, IC 95% [0,16 - 0,57], p <0,0001). În cohorta 2, SFP a fost de 18,1 luni în grupul cu palbociclib comparativ cu 11,1 luni în grupul cu letrozol (HR 0,51, IC 95% [0,30-0,85], p= 0,0046).

Rezultatele obținute de un comitet independent au identificat o SFP de 25,7 luni în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol comparativ cu 14,8 luni în grupul cu letrozol (HR 0,62, IC 95 [0,38-1,02], p = 0,0286). Diferența dintre grupuri nu a fost statistic semnificativă. Au existat diferențe notabile în numărul de evenimente de SFP identificate în brațele experimentale și de control atunci când au fost evaluate de către investigator și comitetul independent. În cohorta 1, experții au identificat o proporție mai mare de evenimente de SFP în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol decât în grupul de letrozol (32% față de 28%).

SG a fost de 37,5 luni în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol (30 de evenimente) comparativ cu 33,3 luni (31 evenimente) în grupul cu letrozol. Diferența dintre grupuri nu a fost semnificativă statistic (HR 0,81, IC 95% [0,49-1,34], p = 0,42).

Informații privind siguranța medicamentului Palbociclib

În studiul PALOMA-2 evenimente adverse au fost raportate la 99% (439/444) respectiv 96% (212/222) dintre paciențe, iar evenimentele adverse grave au fost raportate la 20% (87/444) versus 13% (28/222) din pacientele tratate cu palbociclib plus letrozol comparativ cu placebo letrozol.

Întreruperea temporară a tratamentului cu palbociclib din cauza evenimentelor adverse a fost constatată la 75% (332/444) dintre pacientele brațului experimental versus 16% (35/222) în brațul de control. 9,7% respectiv 5,9% dintre paciente din lotul experimental și cel de control au întrerupt permanent



tratamentul. Reducerea dozei de palbociclib cauzată de evenimentele adverse a fost constatată la 36% (160/444) de paciente versus 1,4% (la care a fost redusă doza de placebo).

Cea mai frecvent raportată reacție adversă la tratament în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol a fost neutropenia- 66% dintre paciente comparativ cu 3,2% dintre pacientele grupului placebo plus letrozol. Oboseala a fost raportată la 37% și 28%, greață la 35% și 26%, artralgie 33% și 34%, alopecie 33% și 16%, diaree 26% și 19%, tuse 25% și 19%, leucopenie 24% 0,5% și anemie 23% și 9% dintre pacienții din grupul tratat cu palbociclib plus letrozol și grupul placebo plus letrozol.2

Evenimentele adverse raportate în PALOMA-1 au fost similare și nu au fost identificate probleme de siguranță suplimentare. Agenția Europeană pentru Medicamente a concluzionat că asocierea palbociclib-letrozol prezintă un risc mai mare de toxicitate, dar tolerabil.

Informații privind eficacitatea clinică a medicamentului Palbociclib

Cancerul de sân este cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat la femei. Formele avansate pot fi local avansate sau metastatice. Aproximativ 2/3 din cazurile de cancer mamar sunt ER-pozitive, factor predictiv semnificativ utilizat pentru identificarea pacientelor care pot beneficia de terapia endocrină cu: letrozol, anastrozol, exemestan, fulvestrant sau tamoxifen. Aceasta este recomandată ca terapie de primă linie în cazul pacientelor aflate în post-menopauză cu cancer de sân avansat cu ER-pozitiv, HER2-negativ.

Dacă boala este viscerală și progresează rapid sau simptomatică sau pentru care rezistența endocrină este o problemă, chimioterapia va fi utilizată prima linie. Experții clinicieni au precizat că letrozolul este recomandat, atunci când este necesar, ca prima linie a terapiei endocrine.

Supraviețuirea globală mediană în studiul PALOMA-1 a fost de 33 de luni pentru pacienții cărora li s-a administrat standard de îngrijire, terapia cu letrozol.

În studiul de fază III PALOMA-2, SFP evaluată de investigator a fost cu 10,3 luni mai mare, în grupul tratat cu palbociclib plus placebo, comparativ cu grupul tratat cu placebo plus letrozol (24,8 luni față de 14,5 luni). Rezultatele privind SG nu au fost disponibile din cauza imaturității datelor, prin urmare nu s-au putut trage concluzii generale privind supraviețuirea.

În studiul clinic de fază II PALOMA-1, SFP evaluată de investigator a fost cu 10 luni mai lungă în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol comparativ cu grupul de letrozol (20,2 luni față de 10,2 luni). EMA a concluzionat că rezultatele obținute din studiul PALOMA-1, care includea cohorta 1, au prezentat un risc ridicat de părtinire. În cohorta 2, SFP a fost cu 7,1 luni mai lungă în grupul cu palbociclib plus letrozol comparativ cu grupul cu letrozol (18,1 luni față de 11,1 luni). SG în PALOMA-1, a fost cu 4,2 luni mai mare în grupul tratat cu palbociclib plus letrozol comparativ cu grupul de letrozol (37,5 luni față de 33,3 luni), cu toate acestea diferența nu a fost statistic semnificativă.

PALOMA-1 a fost un studiu cu design deschis, sursă potențială de bias. Evaluarea realizată de comitetul independent a arătat că existau diferențe notabile în ceea ce privește numărul evenimentelor de SFP identificate în brațele experimentale și de control față de evaluarea investigatorului.

În studiul PALOMA-2, examinarea independentă a determinat o durată mai lungă a SFP pentru palbociclib plus letrozol, semnificativă din punct de vedere statistic.

Experții consultați de SMC au considerat că administrarea palbociclib prezintă un progres terapeutic datorită beneficiului asupra terapiei hormonale. Asocierea palbociclib + letrozol este o opțiune de tratament pentru pacientele cu cancer mamar avansat.



Informații de economie sanitară

Compania a prezentat o analiză a utilității costurilor care a comparat palbociclib plus letrozol cu letrozol ca prima linie în tratamentul pacientelor aflate în postmenopauză diagnosticate cu neoplasm mamar HER2-, receptori hormonal pozitiv, local avansat, care nu au primit tratament sistemic pentru boala în stadiul avansat/metastatic.

A fost prezentat un model Markov de supraviețuire divizat, care conține trei stări primare de sănătate: pre-progresie, post-progresie și deces. Starea de sănătate post-progresie a fost subdivizată în continuare pentru a ține seama de liniile de tratament care pot fi administrate ulterior progresiei. Se presupune că pacienții pot primi până la patru linii de tratament. Un orizont de 40 de ani a fost folosit în analiză.

Datele clinice utilizate în analiza economică au provenit din studiul PALOMA-1. SFP după palbociclib plus letrozol a fost extrapolată folosind o funcție exponențială. Rezultatele privind SFP pentru brațul cu letrozol au fost complete în studiul PALOMA-1 și, prin urmare, analiza a folosit datele Kaplan-Meier din studiu fără nicio extrapolare.

În ceea ce privește SG, compania a extrapolat date de la PALOMA-1 utilizând funcția parametrică Weibull pentru ambele brațe de tratament. Pentru comparație cu capecitabina, analiza economică a utilizat rezultatele obținute din autorizația de punere pe piață.

Valorile de utilitate specifice tratamentului au fost aplicate la starea de sănătate pre-progresie (0,71 și 0,74 pentru brațele letrozol și palbociclib versus letrozol). Aceste valori au fost derivate din studiul PALOMA-2, prin care EQ-5D a fost utilizat pentru a determina valorile calității vieții cu privire la sănătate.

Utilitatea inițială aplicată stadiului post-progresie a fost de 0,46 și aceeași valoare post-progresie a fost utilizată în toate brațele analizei. Starea de sănătate post-progresie include costul liniilor de tratament ulterioare. Utilizarea resurselor de fond, cum ar fi vizitele la domiciliu ale asistentelor medicale comunitare, vizitele consultanților, vizitele la medicii de familie și vizitele de asistenți medicali clinici au fost incluse în model, precum și costul evenimentelor adverse de gradul 3 și 4.

Tabelul 9 – Rezultate obținute în baza Schemei de Acces pentru Pacienți

Comparator	Incremental QALY	ICER cu PAS
Letrozol	0,28	£26,706
Comparator	0,51	£19,241
Capecitabină	1,51	£25,306

Tabelul 10 – Analiza de sensibilitate pentru palbociclib și letrozol versus letrozol

Parametri care au variat	ICER cu PAS
Coefficienti de SFP (coeficientul inferior)	£59,156
Durata până la discontinuare (coeficientul superior)	£54,383

Tabelul 11 – Analiza scenariilor pentru palbociclib+letrozol versus letrozol

Comparator	ICER cu PAS
SG: se presupune că nu există niciun câștig în termeni de supraviețuire pentru palbociclib+letrozol	£25,870
Orizont de timp: 5 ani	£35,893
Utilitatea pre-progresie inițială, în ambele brațe	£28,398
Costurile tratamentului până la progresia bolii	£54,274



În raport au fost precizate următoarele deficiențe ale analizei:

- estimarea SG pentru palbociclib s-a făcut cu date considerate imature, nesemnificative din punct de vedere statistic; analiza de sensibilitate a evidențiat impactul asumării unui avantaj global de supraviețuire – scăderea scorului ICER, cauzată de o SG redusă și, prin urmare, de scăderea costurilor în perioada de supraviețuire progresivă,
- datele clinice aflate la baza modelului economic au provenit din studiul de fază II PALOMA-1 și nu din studiul de fază III PALOMA-2;
- SFP în brațul de tratament cu palbociclib a fost extrapolată folosind funcția exponențială; s-a considerat că ar fi mai potrivite funcții alternative;
- rezultatele au fost sensibile la costurile tratamentului cu palbociclib; acestea au fost calculate pe baza datelor din momentul întreruperii tratamentului în studiile clinice; în practica medicală s-a observat că pacienții pot întrerupe tratamentul din alte motive decât progresia bolii;
- există unele incertitudini în ceea ce privește valorile de utilitate inițiale atât pentru starea de sănătate pre-progresivă, cât și pentru cea post-progresie, în cadrul modelului.

2.4 IQWIG/GBA

Beneficiul terapeutic adițional al medicamentului Palbociclib a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (GBA), față de tratamentul comparator relevant, pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm mamar HR+, HER2- local avansat sau metastatic, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, la pacientele care au primit anterior tratament endocrin [8].

În funcție de linia de tratament și stadiul menopauzei, Comitetul Federal a identificat 4 situații:

- 1) paciente în postmenopauză care au urmat tratament endocrin – comparatorul relevant: anastrozol, letrozol sau tamoxifen, dacă inhibitorii de aromatază sunt neadecvați,
- 2) paciente aflate în pre- și perimenopauză care au urmat tratament endocrin – comparator relevant: tamoxifen și supresia funcției ovariene,
- 3) paciente în postmenopauză la care s-a înregistrat progresia bolii după tratamentul endocrin (linia a doua sau următoare) – comparator relevant: tamoxifen, anastrozol, fulvestrant (numai pentru pacientele care prezintă recurențe sau progresia bolii după tratamentul antiestrogenic), letrozol (dacă se constată recurența sau progresia bolii după tratamentul antiestrogenic), exemestan (numai după progresia bolii constatată în urma tratamentului antiestrogenic), everolimus + exemestan (doar dacă nu au fost identificate metastaze viscerale simptomatice care au progresat după tratamentul cu un inhibitor de aromatază nesteroidian),
- 4) paciente aflate în pre- și perimenopauză la care s-a constatat progresia bolii după tratamentul endocrin (a doua și următoarele linii de tratament) – comparatorul relevant: terapia endocrină.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic, compania care deține autorizația de punere pe piață a depus rezultatele studiilor clinice PALOMA-1 și -2 pentru primul caz, paciente în postmenopauză, care au primit tratament endocrin. A fost analizat tratamentul asociat palbociclib + inhibitor de aromatază.

Pentru pacientele aflate în post-, pre- și perimenopauză, la care s-a înregistrat progresia bolii după terapia endocrină, compania a depus studiul clinic PALOMA-3 în care a fost analizată asocierea palbociclib + fulvestrant. Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru asocierea palbociclib + fulvestrant.

Asocierea palbociclib + letrozol prezintă un beneficiu terapeutic redus.



Tabelul 12 – Beneficiul terapeutic adițional al medicamentului palbociclib versus letrozol

Rezultat	Palbociclib+letrozol vs. Letrozol Mediana duratei până la eveniment Procentul de evenimente Efectul estimat, p Probabilitate	Beneficiul terapeutic adițional
Mortalitate		
Supraviețuirea globală	37,5 vs. 33,3 luni 21,4 – 35,7% vs. 17,1-38,3% Heterogenitatea rezultatelor Nu a fost identificat niciun efect semnificativ statistic în niciunul din cele 2 studii relevante	Beneficiu adițional minor/ Beneficiul suplimentar nu a fost demonstrat
Morbiditate		
Statusul de sănătate (EQ-5D VAS)	Modificarea după finalizarea tratamentului -3,4 (21,2) vs. -0,6 (17,9) Diferența: -0,18 [-2,29;-1,93], p=0.869	Beneficiu adițional minor/ Beneficiul suplimentar nu a fost demonstrat
Calitatea vieții		
FACT-B	Perioada până la deteriorare (scăderea cu ≥ 7 puncte) 7,6 vs. 9,2 luni 59,7% vs. 54,1% p=0,601	Beneficiu adițional minor/ Beneficiul suplimentar nu a fost demonstrat
	Modificarea la finalul terapie vs. valorile inițiale -4,8 (17,8) vs. -2,3 (16,6) Diferența medie: -0,33 [-2,63;1,98] p=0,869	Beneficiu adițional minor/ Beneficiul suplimentar nu a fost demonstrat
Efecte adverse		
Evenimente adverse	Valoarea mediană a duratei până la apariția evenimentului nu a fost determinată 19,6% vs. 12,6% HR=1,63 [1,06;2,49] HR=0,61 [0,40;0,94] p=0,023	Rezultat: reacții adverse severe 0,90 \leq CI $<$ 1,00 Probabilitatea unui prejudiciu mai mare: minoră
Evenimente adverse severe (grad CTCAE 3 sau 4)	1,0-1,4 luni vs. Nu a fost determinată 77,1-77,5% vs. 20,8-25,2% HR=5,49 [4,26;7,08] HR=0,18 [0,14;0,23] p<0,001	Rezultat: reacții adverse severe CI $<$ 0,75 Probabilitatea unui prejudiciu mai mare: crescută
Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse (întreruperea tuturor medicamentelor)	Valoarea mediană a duratei până la apariția evenimentului nu a fost determinată 6,1-14,5% vs. 2,6-5,0% Nu a fost identificat un efect statistic semnificativ în niciunul din cele două studii	Un prejudiciu mai mare sau mai mic nu a fost demonstrat
Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse (întreruperea administrării palbociclibului sau a placebo)	Valoarea mediană a duratei până la apariția evenimentului nu a fost determinată 9,2% vs. 5,4% HR=1,74 [0,92;3,32] p=0,087	Un prejudiciu mai mare sau mai mic nu a fost demonstrat



3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI Palbociclibum este rambursat în procent de 100% în 18 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI ESMO ȘI JUSTIFICAREA PUNCTAJULUI OBTINUT

Conform ghidului ESMO actualizat ca urmare a publicării rezultatelor studiului clinic PALOMA-2 [9], tratamentul recomandat ca primă linie în neoplasmul mamar HR+, HER2- este terapia endocrină, chiar dacă există boală viscerală, cu excepția cazului în care există o criză viscerală sau pacienta prezintă rezistență la terapia endocrină. Medicamentele utilizate sunt: inhibitorii de aromatază, tamoxifen sau fulvestrant; alegerea se face în funcție de tipul și durata tratamentului.

Asocierea medicamentului **Palbociclib** la un inhibitor de aromatază, ca terapie de primă linie, pentru pacienții post-menopauză (cu excepția pacienților care au recidivat <12 luni de la sfârșitul inhibitorului adjuvant de aromatază), este recomandată ca opțiune de tratament (nivel de recomandare I, grad de evidență A). Această terapie dublă a produs o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii prezentând, în același timp, un profil de toxicitate acceptabil. Rezultatele privind supraviețuirea generală nu au fost publicate. Pentru pacienții aflați în pre/perimenopauza, trebuie utilizat un agonist LHRH.

În prezent, nu există biomarker predictiv altul decât statutul de receptor hormonal pentru a identifica pacienții care vor beneficia de acest tip de agenți, iar eforturile de cercetare în domeniu, trebuie să continue. Secvența optimă de agenți endocrini utilizați în tratamentul (neo) adjuvant și în prima linie a cancerului de sân avansat nu a fost stabilită.

Medicamentele administrate în neoplasmul mamar sunt: inhibitori de aromatază, tamoxifen, fulvestrant, palbociclib, everolimus, megestrol acetat și estradiol.

Justificarea punctajului obținut

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Palbociclib a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Speranța privind supraviețuirea pentru pacientele ER+/HER2- este de 24,8 luni, conform unui studiu clinic publicat în anul 2013 [10]. Palbociclib nu îndeplinește acest criteriu.

DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Conform rezultatelor studiului clinic PALOMA 1, publicate în anul 2017, începând cu decembrie 2016 au existat 116 evenimente referitoare la supraviețuirea generală. Media SG a fost 37,5 luni (95%CI [31,4;47,8]).



În cadrul studiului clinic PALOMA 2, asocierea palbociclib+letrozol a determinat o ameliorare statistic semnificativă a SFP de 24,8 luni (95%CI [22,1;Nu a fost determinată]), comparativ cu 14,5 luni, după letrozol (95%CI [12,9;17,1]); HR=0,576 (95%CI [0,46;0,71], p<000001). Din cauza numărului redus de evenimente înregistrate la momentul analizei, SG nu a putut fi calculată.

Creșterea SFP a fost de 10,3 luni, astfel că, medicamentul Palbociclib îndeplinește acest criteriu și obține punctajul aferent.

DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Numărul de cazuri de cancer de sân este de aproximativ 9000 în România [11]. Pragul de 5 cazuri raportat la 10 000 de persoane pentru este 19 638 309, echivalentul a 9819 cazuri incidente [12]. Cancerul de sân metastatic reprezintă 30-40% din numărul total de cazuri incidente [13,14]. Populația eligibilă pentru Palbociclib este sub pragul cazurilor incidente, astfel că medicamentul Palbociclib îndeplinește acest criteriu și poate primi punctajul aferent.

5. PUNCTAJ

Palbociclib + Inhibitor de aromatază

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE/SMC - recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA –a fost evaluat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 țări	25	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0	0
4.2.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10	10
TOTAL PUNCTAJ	90	



Palbociclib + Fulvestrant

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE/SMC – nu recomandă rambursarea	0	0
2.2. IQWiG/GBA – a fost evaluat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 țări	25	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10	10
TOTAL PUNCTAJ	75	

6. CONCLUZII

Conform OMS.861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Palbociclibum **întrunește punctajul de admitere 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, aprobată prin Hotărâre de Guvern, pentru tratamentul cancerului de sân avansat local sau metastatic HR+, HER2-, în asociere cu un inhibitor de aromatază.

Conform OMS.861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Palbociclibum **întrunește punctajul de admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărâre de Guvern, pentru tratamentul cancerului de sân avansat local sau metastatic HR+, HER2-, în asociere cu fulvestrant.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Palbociclibum indicat: *"tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2):*

- ◆ în asociere cu un inhibitor de aromatază,
- ◆ în asociere cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

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



8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Ibrance 75mg, 100 mg și 125 mg, versiunea actualizată în 20 ianuarie 2018,
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Ibrance 75 mg, 100 mg, 125 mg, gélule, Avis du 3 mai 2017,
3. Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980-2012. Juillet 2013,
4. INCa. Les cancers en France – Edition 2015,
5. HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010,
6. National Institute for Health and Care Excellence, Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer, Technology appraisal guidance, TA495, published on 20 December 2017,
7. Scottish Medicines Consortium, Palbociclib 75mg, 100mg, 125 mg hard capsules (Ibrance), SMC no. 1276/10 November 2017,
8. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, *Palbociclib (breast cancer) – Benefit assessment according to 35a Social Code Book V*, IQWiG Reports – Commission no. A16-74 version 1.0, 23 February 2017,
9. Cardoso F et al. Update to the 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines For Advanced Breast Cancer (ABC 3), *Ann Oncol* 2017; 28: 16-33,
10. Lobbezoo DJ et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2+ subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast* 2013,
11. Globocan 2012,
12. Institutul Național de Statistică <http://statistici.insse.ro/shop/>,
13. De Boer R.H. et al. Phase 1b dose-finding of motesanib with docetaxel or paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012; 135:241-252,
14. Peto R. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432-444.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
