



Informativa farmaco: VERZENIOS (abemaciclib) – mammella HR+/HER2- adiuvante

Data di redazione: 22.06.2023

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale *	Verzenios
Principio attivo *	abemaciclib
Indicazione valutazione * oggetto di	<p>Indicazione EMA Verzenios in associazione alla terapia endocrina è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo 2 (HER2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva*. Nelle donne in pre- o peri-menopausa, la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi deve essere associata a un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).</p> <p>Specifiche AIFA (vedi Registro) L'alto rischio di recidiva è stato definito da caratteristiche cliniche e patologiche: ≥ 4 pALN (linfonodi ascellari positivi) o 1-3 pALN, e almeno uno dei seguenti criteri: dimensione del tumore ≥ 5 cm o grado istologico 3</p>
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 415/2023 GU Serie Generale n.136 del 13-06-2023
Ditta produttrice	Eli Lilly Nederland B.V.
ATC e descrizione	L01EF03 agenti antineoplastici – inibitori chinasi ciclina-dipendenti (anti-CDK)
Formulazione	Compresa rivestita con film
Dosaggio	50 mg / 100 mg / 150 mg
Posologia	150 mg bid Durata: max 24 mesi continuativi o fino a quando si verifica una recidiva della malattia o una tossicità inaccettabile. <i>Visti RCP e Registro AIFA</i>
Meccanismo di azione	Abemaciclib è un inibitore potente e selettivo delle chinasi ciclino-dipendenti 4 e 6 (CDK 4 e 6) con maggiore attività nei confronti della Ciclina D1/CDK4 in saggi enzimatici. Abemaciclib previene la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (Rb), bloccando la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S della divisione cellulare, portando alla soppressione della crescita del tumore. <i>Visto RCP</i>
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H



Classificazione ai fini della fornitura *	medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo (RNRL)																												
Nota AIFA *	No																												
PT/PHT *	No																												
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	<table border="1"> <tr> <td>50 mg, 28×1 cpr (monodose)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>50 mg, 28 cpr*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>100 mg, 28×1 cpr (monodose)</td> <td>€ 1.994,46</td> </tr> <tr> <td>100 mg, 28 cpr*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>150 mg, 28×1 cpr (monodose)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>150 mg, 28 cpr*</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"> </td> </tr> <tr> <td>50 mg, 56 cpr</td> <td></td> </tr> <tr> <td>100 mg, 56 cpr</td> <td>€ 3.988,92</td> </tr> <tr> <td>150 mg, 56 cpr</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"> </td> </tr> <tr> <td>50 mg, 14 cpr</td> <td></td> </tr> <tr> <td>100 mg, 14 cpr</td> <td>€ 997,23</td> </tr> <tr> <td>150 mg, 14 cpr</td> <td></td> </tr> </table> <p>*Attualmente in commercio</p> <p>Le confezioni da 70 e 42 compresse sono state collocate in classe C, quindi non sono rimborsate (Determina n. 416/2023 - GU Serie Generale n.136 del 13-06-2023)</p>	50 mg, 28×1 cpr (monodose)		50 mg, 28 cpr*		100 mg, 28×1 cpr (monodose)	€ 1.994,46	100 mg, 28 cpr*		150 mg, 28×1 cpr (monodose)		150 mg, 28 cpr*				50 mg, 56 cpr		100 mg, 56 cpr	€ 3.988,92	150 mg, 56 cpr				50 mg, 14 cpr		100 mg, 14 cpr	€ 997,23	150 mg, 14 cpr	
50 mg, 28×1 cpr (monodose)																													
50 mg, 28 cpr*																													
100 mg, 28×1 cpr (monodose)	€ 1.994,46																												
100 mg, 28 cpr*																													
150 mg, 28×1 cpr (monodose)																													
150 mg, 28 cpr*																													
50 mg, 56 cpr																													
100 mg, 56 cpr	€ 3.988,92																												
150 mg, 56 cpr																													
50 mg, 14 cpr																													
100 mg, 14 cpr	€ 997,23																												
150 mg, 14 cpr																													
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.																												
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	<p>Si,</p> <p>Criteri di eleggibilità;</p> <ul style="list-style-type: none"> • età: ≥ 18 anni; • femmine • ca mammella HR+ / HER2- operato (resezione completa del tumore primitivo o mastectomia; in caso di tumore primitivo bilaterale, la resezione completa deve essere effettuata in entrambe le sedi); • resezione chirurgica effettuata entro 16 mesi dalla data di eleggibilità; • stadio IIa-IIIc; • ≥ 4 pALN (linfonodi ascellari positivi) o 1-3 pALN, e almeno uno dei seguenti criteri: dimensione del tumore ≥ 5 cm oppure grado istologico 3 (almeno punteggio 8 della scala modificata Bloom-Richardson, anche nota come scala Nottingham); • paziente in terapia endocrina adiuvante (non consentito fulvestrant); • la durata della terapia endocrina adiuvante deve essere ≤ 12 settimane dal termine dell'ultima terapia non ormonale (chirurgia, chemioterapia o radioterapia); • ECOG PS 0-2 <p>Criteri di eleggibilità;</p> <ul style="list-style-type: none"> • grado istopatologico del tumore primitivo alla diagnosi iniziale non disponibile; • stadio tumorale non disponibile; • precedente terapia con inibitore CDK4/6 <p>Altro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richiesta farmaco: 14 o 28 giorni (max 24 mesi) • Rivalutazione obbligatoria: dopo terzo e sesto ciclo 																												
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	<p>Si,</p> <p>per ca mammella HR+/HER2- in fase avanzata</p> <p>Centri: Hub+Spoke</p>																												

	<i>Elenco Centri allegato al DDR n. 75 del 29.05.2023</i>																		
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	Altri anti-CKD 4/6 (palbociclib, ribociclib) per ca mammella HR+/HER2- in fase avanzata. <i>Elenco Centri allegato al DDR n. 75 del 29.05.2023</i>																		
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	La Rete per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.3.2017)																		
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No																		
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	Sì Raccomandazione n. 28 Palbociclib e Ribociclib - Carcinoma della mammella HR+ e HER2 negativo (Decreto n. 70 del 8 luglio 2019): superata Report HTA anti-CDK4/6 per k mammella HR+/HER2-: aggiornato a giugno 2021; tenuto in sospenso dal GdL da giugno 2021, mai pubblicato; se da pubblicare, da aggiornare con questo nuovo trattamento.																		
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No																		
Sintesi degli studi registrativi	<p>Efficacia Abemaciclib add-on a terapia endocrina (TE) ha dimostrato superiorità vs sola TE in setting adiuvante, in pazienti con ca mammella HR+/HER2- operato e ad alto rischio, nel seguente RCT:</p> <p>MONARCH-E: RCT in aperto, condotto su pazienti adulti maschi e femmine (ECOG 0-1), con ca mammella HR+HER2- in fase iniziale, operato (chirurgia risolutiva), con linfonodi positivi e ad alto rischio di recidiva, definito da presenza di 4 linfonodi ascellari positivi, oppure 1-3 linfonodi positivi e almeno una delle seguenti: dimensione tumore ≥ 5 cm o grado istologico G3. Sono state escluse pazienti con malattia metastatica o con linfonodi negativi e, dopo una modifica del protocollo, con carcinoma mammario infiammatorio. Dopo la chirurgia risolutiva, le pazienti potevano aver ricevuto fino a 12 settimane di terapia endocrina adiuvante dopo l'ultima precedente terapia adiuvante non-endocrina.</p> <p>Le pazienti sono state randomizzate a ricevere terapia endocrina (TE) adiuvante per 5-10 anni con/senza abemaciclib come terapia add-on per 2 anni. La randomizzazione poteva essere entro 16 mesi dall'intervento definitivo Stratificazione per precedente chemioterapia e per stato menopausale e provenienza geografica.</p> <p>Endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia invasiva</p> <p>Sono state randomizzate 5.637 pazienti (età mediana 51; 99,4% femmine; 56,5% post-menopausa; 69,6% razza bianca). Circa 62% aveva ricevuto chemioterapia adiuvante e circa 37% chemioterapia neo-adiuvante.</p> <p>Di seguito i principali risultati:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>ABEMACICLIB + TE</th> <th>Solo TE</th> <th></th> <th>FUP mediano, mesi</th> <th>Note</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sopravvivenza mediana libera</td> <td>% a 2 anni</td> <td>92,2%</td> <td>88,7%</td> <td>HR 0,75 p=0,001</td> <td>15,5</td> <td>Analisi primaria precoce</td> </tr> </tbody> </table>							ABEMACICLIB + TE	Solo TE		FUP mediano, mesi	Note	Sopravvivenza mediana libera	% a 2 anni	92,2%	88,7%	HR 0,75 p=0,001	15,5	Analisi primaria precoce
		ABEMACICLIB + TE	Solo TE		FUP mediano, mesi	Note													
Sopravvivenza mediana libera	% a 2 anni	92,2%	88,7%	HR 0,75 p=0,001	15,5	Analisi primaria precoce													

da malattia invasiva						(criteri pre-definiti)
	% a 4 anni stimata	85,8%	79,4%	HR 0,664 p<0,0001	42	cut off analisi ad interim di OS
Sopravvivenza libera da recidiva	% a 4 anni stimata	88,4%	82,5%	HR 0,659 p<0,0001	42	cut off analisi ad interim di OS
Sopravvivenza globale	dati non maturi			HR=0,929 (95% CI 0-748-1-153)	42	cut off analisi ad interim di OS

TE: terapia endocrina

Sicurezza

Nel braccio abemaciclib, eventi avversi di grado 3, 4 e 5 sono stati rilevati in % di pazienti più alte rispetto al braccio con sola TE.

I principali (>5%) eventi avversi di grado 3 con abemaciclib sono stati: diarrea; leucopenia, neutropenia.

Eventi avversi di grado 4 o 5 sono stati: diarrea, leukopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Gli eventi tromboembolici sono stati più frequenti nel braccio abemaciclib (2,5% vs 0,7%).

Interruzioni di abemaciclib per eventi avversi: 61,7%.

Riduzione dose: 43,6%.

Principali eventi avversi rilevati nello studio sono illustrati di seguito (estratto da *Lancet Oncol 2023; 24: 77-90*).

	Abemaciclib plus endocrine therapy (n=2791)				Endocrine therapy alone (n=2800)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any	1353 (48.5%)	1289 (46.2%)	88 (3.2%)	16 (0.6%)	2016 (72.0%)	439 (15.7%)	22 (0.8%)	11 (0.4%)
Diarrhoea	2114 (75.7%)	218 (7.8%)	0	1 (<0.1%)	238 (8.5%)	6 (0.2%)	0	0
Fatigue	1060 (38.0%)	80 (2.9%)	0	0	501 (17.9%)	4 (0.1%)	0	0
Abdominal pain	957 (34.3%)	39 (1.4%)	0	0	269 (9.6%)	9 (0.3%)	0	0
Nausea	811 (29.1%)	14 (0.5%)	0	0	251 (9.0%)	2 (0.1%)	0	0
Leukopenia	734 (26.3%)	314 (11.3%)	4 (0.1%)	0	175 (6.3%)	11 (0.4%)	0	0
Neutropenia	733 (26.3%)	529 (19.0%)	19 (0.7%)	0	134 (4.8%)	20 (0.7%)	4 (0.1%)	0
Arthralgia	731 (26.2%)	9 (0.3%)	0	0	1031 (36.8%)	29 (1.0%)	0	0
Anaemia	626 (22.4%)	57 (2.0%)	1 (<0.1%)	0	96 (3.4%)	11 (0.4%)	1 (<0.1%)	0
Headache	545 (19.5%)	8 (0.3%)	0	0	420 (15.0%)	5 (0.2%)	0	0
Vomiting	476 (17.1%)	15 (0.5%)	0	0	127 (4.5%)	4 (0.1%)	0	0
Hot flush	427 (15.3%)	4 (0.1%)	0	0	634 (22.6%)	10 (0.4%)	0	0
Cough	390 (14.0%)	1 (<0.1%)	0	0	223 (8.0%)	0	0	0
Lymphoedema	346 (12.4%)	5 (0.2%)	0	0	254 (9.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Thrombocytopenia	337 (12.1%)	28 (1.0%)	8 (0.3%)	0	48 (1.7%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0
Constipation	334 (12.0%)	2 (0.1%)	0	0	170 (6.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Urinary tract infection	321 (11.5%)	16 (0.6%)	0	0	204 (7.3%)	6 (0.2%)	0	0
Alopecia	318 (11.4%)	0	0	0	77 (2.8%)	0	0	0
Decreased appetite	315 (11.3%)	16 (0.6%)	0	0	68 (2.4%)	2 (0.1%)	0	0
Blood creatinine increased	308 (11.0%)	3 (0.1%)	0	0	28 (1.0%)	0	0	0
Rash	305 (10.9%)	11 (0.4%)	0	0	128 (4.6%)	0	0	0
Dizziness	301 (10.8%)	4 (0.1%)	0	0	190 (6.8%)	1 (<0.1%)	0	0
Upper respiratory tract infection	296 (10.6%)	6 (0.2%)	0	0	238 (8.5%)	0	0	0
Pain in extremity	284 (10.2%)	3 (0.1%)	0	0	323 (11.5%)	4 (0.1%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	283 (10.1%)	50 (1.8%)	3 (0.1%)	0	125 (4.5%)	15 (0.5%)	0	0
Pyrexia	279 (10.0%)	2 (0.1%)	0	0	130 (4.6%)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	274 (9.8%)	72 (2.6%)	5 (0.2%)	0	138 (4.9%)	19 (0.7)	0	0
Lymphopenia	246 (8.8%)	148 (5.3%)	3 (0.1%)	0	82 (2.9%)	14 (0.5)	0	0
Hypertension	106 (3.8%)	30 (1.1%)	0	0	122 (4.4%)	49 (1.8%)	0	0
Hypokalaemia	90 (3.2%)	28 (1.0%)	4 (0.1%)	0	25 (0.9%)	5 (0.2%)	2 (0.1%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	61 (2.2%)	34 (1.2%)	5 (0.2%)	0	26 (0.9%)	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Other adverse events of interest, composite terms								
Venous thromboembolic event*	33 (1.2%)	32 (1.1%)	6 (0.2%)	0	10 (0.4%)	8 (0.3%)	0	1 (<0.1%)
Pulmonary embolism	0	24 (0.9%)	4 (0.1%)	0	0	3 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

Data are n (%). Data shown are grade 1-2 adverse events that occurred in ≥10% of patients and grade 3 or worse adverse events that occurred in ≥1% of patients. *Identified by selected terms in embolic and thrombotic events (Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities queries).

Table 2: Treatment-emergent adverse events in the safety population at the second overall survival interim analysis regardless of attribution

J Clin Oncol 2020; 38:3987-3998
Lancet Oncol 2023; 24: 77-90

<p>Principali comparatori e confronto dei relativi costi <i>Legenda: compilare una tabella con l'indicazione dei principali comparatori e dei relativi costi terapia. In caso di terapie croniche, indicare i costi/mese o i costi/anno</i></p>	<p style="text-align: center;">/</p>
<p>Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>La terapia standard per pazienti con ca mammella HR+/HER2-, operato in fase iniziale, prevede il trattamento in adiuvante con terapia ormonale.</p> <p>Secondo i criteri di rimborsabilità, abemaciclib si pone come trattamento add-on a terapia endocrina (escluso fulvestrant) in setting adiuvante, in pazienti con ca mammella HR+/HER2- operato (resezione completa o mastectomia), stadio IIa-IIIc e ad alto rischio, definito da caratteristiche cliniche e patologiche: ≥ 4 pALN (linfonodi ascellari positivi) o 1-3 pALN, e almeno uno dei seguenti criteri: dimensione del tumore ≥ 5 cm o grado istologico 3.</p> <p>Ad oggi, non esistono altre terapie specificatamente indicate in setting adiuvante, al di fuori della terapia endocrina. In un prossimo futuro potrebbe arrivare come competitor ribociclib, attualmente in fase di studio.</p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i></p>	<p>Sulla base dell'epidemiologia della patologia in Veneto, si stima:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nuove diagnosi di carcinoma mammario in veneto: circa 4.900/anno; 2) carcinoma mammari HR+/HER2-: circa il 70%, quindi 3.500 3) carcinomi mammari HR+/HER2- a linfonodi positivi: circa il 40-50%, quindi 1.700/1.800; 4) carcinomi mammari HR+/HER2- con linfonodi positivi + alto rischio (come da studio MonarchE): circa il 20/25%, quindi 350/450 5) ca mammari HR+/HER2-, linfonodi positivi, alto rischio e elegibili per chemioterapia oltre ad abemaciclib: circa 80/90%, quindi 280/400 circa pazienti/anno; <p>Da calcolare poi che la compliance nello studio non era ottimale e si può stimare che 10/20% delle pazienti discontinuano la terapia con abemaciclib prima dei due anni.</p> <p><i>Sentito Esperto in materia</i></p>
<p><i>Indicazioni della CTRF</i></p>	
<p>N.D.</p>	