

Scheda informativa farmaco: RIBOCICLIB – CTRF 18 giugno 2020
 Data redazione 31 luglio 2020 (aggiornamento 5 ottobre 2020)

Nome commerciale *	Kisqali
Principio attivo *	Ribociclib
Indicazione oggetto di valutazione *	<p>Indicazione in determina AIFA: In associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è indicato nelle donne con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina. In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)</p> <p>La dizione della nuova indicazione di ribociclib riassume anche l'indicazione in vigore già in precedenza. Scorrendo, si distingue quanto segue:</p> <p>Nuove indicazioni (con limitazioni Registro AIFA, vedi sotto): Carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in associazione a fulvestrant in post-menopausa • in associazione a inibitore aromatasi pre-menopausa <p>Indicazione già in vigore (con limitazioni Registro AIFA, vedi sotto): Carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2- come terapia iniziale a base endocrina in post-menopausa, in associazione a inibitore aromatasi</p>
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Estensione delle indicazioni
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. DG 543/2020 - GU n.130 del 21-5-2020
Ditta produttrice	Novartis
ATC e descrizione	L01XE42 Agenti antineoplastici – inibitori protein-chinasici
Formulazione	Compresa rivestita con film
Dosaggio	200 mg
Posologia	<p>Ribociclib: 600 mg/die, d1-21 + (7gg pausa), ciclo di 28 gg Il trattamento deve continuare fino a quando la paziente trae beneficio clinico dalla terapia o fino a quando si verifica una tossicità inaccettabile</p> <p>Ribociclib deve essere associato a 2,5 mg di letrozolo o altro inibitore dell'aromatasi o fulvestrant 500 mg</p>
Meccanismo di azione	Ribociclib è un inibitore selettivo della chinasi ciclina-dipendente (CDK) 4 e 6, che inibisce la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (pRb), portando all'arresto nella fase G1 del ciclo cellulare e riducendo la proliferazione cellulare in linee cellulari di cancro al seno.
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	<p>Nuova indicazione: INNOVATIVA' piena Indicazione già in vigore: INNOVATIVA' condizionata</p>
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	<p>Nuova indicazione: Sì Indicazione già in vigore: No</p>
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)	200 mg, 21 cpr - eu 1.599,61 200 mg, 42 cpr – eu 3.199,23 200 mg, 63 cpr – eu 4.798,84																							
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN alle Strutture pubbliche e private convenzionate																							
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	<p>Registro unico per entrambe le indicazioni</p> <p><i>Principali criteri di eleggibilità:</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">Carcinoma mammario HR-+HER2- localmente avanzato o metastatico ECOG 0-2</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Pre-peri menopausa</th> <th colspan="2">Post menopausa</th> </tr> <tr> <th>I linea</th> <th>≥II linea</th> <th>I linea</th> <th>≥II linea</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ribociclib +inibitore aromatasi</td> <td>Sì*</td> <td>blocco</td> <td>Sì**</td> <td>blocco</td> </tr> <tr> <td>Ribociclib+fulvestrant</td> <td>blocco</td> <td>blocco</td> <td>Sì</td> <td>solo II linea***</td> </tr> </tbody> </table> <p>*come terapia iniziale o terapia endocrina iniziale dopo una precedente linea di chemioterapia [blocco se Disease Free Interval (DFI) dalla fine del trattamento con un inibitore dell'aromatasi in (neo) adiuvante ≤12 mesi]</p> <p>**solo se terapia iniziale. [blocco se DFI dalla fine del trattamento con un inibitore dell'aromatasi in (neo) adiuvante ≤12 mesi]</p> <p>***solo paziente in progressione dopo terapia endocrina per la malattia avanzata/metastatica</p> <p><i>Principali criteri di esclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -precedente linea di terapia con inibitori CDK 4/6; - metastasi cerebrali clinicamente non stabili da almeno 4 settimane; - crisi viscerali - sindrome QT lungo; - malattia cardiaca non controllata o significativa e/o significative alterazioni elettrolitiche 		Carcinoma mammario HR-+HER2- localmente avanzato o metastatico ECOG 0-2				Pre-peri menopausa		Post menopausa		I linea	≥II linea	I linea	≥II linea	Ribociclib +inibitore aromatasi	Sì*	blocco	Sì**	blocco	Ribociclib+fulvestrant	blocco	blocco	Sì	solo II linea***
	Carcinoma mammario HR-+HER2- localmente avanzato o metastatico ECOG 0-2																							
	Pre-peri menopausa		Post menopausa																					
	I linea	≥II linea	I linea	≥II linea																				
Ribociclib +inibitore aromatasi	Sì*	blocco	Sì**	blocco																				
Ribociclib+fulvestrant	blocco	blocco	Sì	solo II linea***																				
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Sì, per la seguente: carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2- come terapia iniziale a base endocrina in post-menopausa, in associazione a inibitore aromatasi. Centri autorizzati: Hub + Spoke [Elenco Centri – Decreto Centri n. 50 del 4.6.2020]																							
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	Sì, i seguenti: palbociclib - con Registro AIFA – Centri Hub + Spoke abemaciclib - con Registro AIFA – Centri Hub + Spoke everolimus+exemestane – con Registro AIFA – no individuazione Centri fulvestrant – no Registro AIFA – individuazione Centri in corso per le nuove indicazioni [Elenco Centri – Decreto Centri n. 50 del 4.6.2020]																							
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Rete Centri prescrittori farmaci oncologici Decreto n. 37 del 28.3.2017 ed Elenco Centri - Decreto n. 50 del 4.6.2020																							
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No																							
Sono presenti Linee di indirizzo / Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima	È presente la n. Raccomandazione n. 28 su palbociclib e ribociclib (Decreto n. 70 del 8 luglio 2019), che necessita di essere aggiornata e integrata con abemaciclib e le nuove indicazioni di ribociclib.																							

<p>indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>																																																				
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione/conservazione?</p>	<p>No</p>																																																			
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto</p>	<p>Considerando un utilizzo a regime dei tre inibitori di CDK 4/6 e assumendo che: -questi farmaci saranno utilizzati in I o II linea; -una volta utilizzato uno di questi farmaci, gli altri analoghi non possono essere utilizzati in linee successive; si stima che i pazienti potenzialmente candidabili/anno potrebbero essere circa 930, di cui 750 post-menopausa e 180 pre-/peri-menopausa (l'80% riceverà questi farmaci in I linea e il 20% in II linea). Nei primi anni di commercializzazione, considerati i pazienti prevalenti in linee successive alla prima, provenienti dai vecchi trattamenti, il numero di pazienti potenzialmente eleggibili potrebbe essere più alto (in totale oltre 2.000/anno, di cui quelli in terza o successive linee potrebbero ricevere solo palbociclib, considerando i criteri da Registro AIFA).</p> <p>In Allegato 1 i dati di prevalenza d'uso e spesa per gli inibitori di CDK 4/6 nel 2019 in Regione Veneto In Allegato 2 il n. di nuovi trattamenti avviati nel primo semestre 2020 secondo Registro AIFA Siccome gli inibitori di CDK 4/6 sono disponibili solo a partire da febbraio 2018, i dati di consumo e spesa presentati sono da considerarsi ancora non a regime.</p>																																																			
<p>Place in therapy</p>	<p>Gli inibitori di CDK 4/6 (ribociclib, abemaciclib e palbociclib) sono destinati al trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2-, localmente avanzato o metastatico, come terapie di prima linea o di seconda linea. Everolimus+exemestane è indicato in post-menopausa dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo; in presenza degli inibitori di CDK 4/6, l'utilizzo di everolimus+exemestane, relativamente marginale, è atteso in linee successive alla seconda (max quarta linea secondo Registro AIFA).</p> <p>[sentito Clinico di riferimento – Prof. Conte (Coordinatore ROV)]</p> <p>Il <i>place in therapy</i> degli inibitori di CDK 4/6, tenendo conto dei principali limiti dei rispettivi Registri AIFA, può essere illustrato come segue:</p> <table border="1" data-bbox="580 1267 1449 1845"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="4">Carcinoma mammario HR-+HER2- localmente avanzato o metastatico (ECOG 0-2)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Pre-peri-menopausa</th> <th colspan="2">Post-menopausa</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>I linea</th> <th>≥II linea</th> <th>I linea</th> <th>≥II linea</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Ribociclib</td> <td>+inibitore aromatasi</td> <td>X* (Fondo innovativi oncologici)</td> <td>-</td> <td>X**</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>+fulvestrant</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>X (Fondo innovativi oncologici)</td> <td>II linea*** (Fondo innovativi oncologici)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Abemaciclib</td> <td>+inibitore aromatasi</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>X</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>+fulvestrant</td> <td>X° (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)</td> <td>II linea*** (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)</td> <td>X° (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)</td> <td>II linea*** (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Palbociclib</td> <td>+inibitore aromatasi</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>X</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>+fulvestrant</td> <td>X°</td> <td>X***</td> <td>X°</td> <td>X***</td> </tr> </tbody> </table> <p>*come terapia iniziale o terapia endocrina iniziale dopo una precedente linea di chemioterapia **solo se terapia iniziale. ***se progressione dopo precedente terapia endocrina per malattia avanzata/metastatica °se progressione durante o entro 12 mesi da terapia endocrina adiuvante</p>			Carcinoma mammario HR-+HER2- localmente avanzato o metastatico (ECOG 0-2)						Pre-peri-menopausa		Post-menopausa				I linea	≥II linea	I linea	≥II linea	Ribociclib	+inibitore aromatasi	X* (Fondo innovativi oncologici)	-	X**	-	+fulvestrant	-	-	X (Fondo innovativi oncologici)	II linea*** (Fondo innovativi oncologici)	Abemaciclib	+inibitore aromatasi	-	-	X	-	+fulvestrant	X° (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)	II linea*** (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)	X° (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)	II linea*** (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)	Palbociclib	+inibitore aromatasi	-	-	X	-	+fulvestrant	X°	X***	X°	X***
		Carcinoma mammario HR-+HER2- localmente avanzato o metastatico (ECOG 0-2)																																																		
		Pre-peri-menopausa		Post-menopausa																																																
		I linea	≥II linea	I linea	≥II linea																																															
Ribociclib	+inibitore aromatasi	X* (Fondo innovativi oncologici)	-	X**	-																																															
	+fulvestrant	-	-	X (Fondo innovativi oncologici)	II linea*** (Fondo innovativi oncologici)																																															
Abemaciclib	+inibitore aromatasi	-	-	X	-																																															
	+fulvestrant	X° (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)	II linea*** (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)	X° (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)	II linea*** (Fondo innovativi oncologici da sett 2020)																																															
Palbociclib	+inibitore aromatasi	-	-	X	-																																															
	+fulvestrant	X°	X***	X°	X***																																															
<p>Analisi dei costi</p>	<p>Vedi Allegato 3</p>																																																			

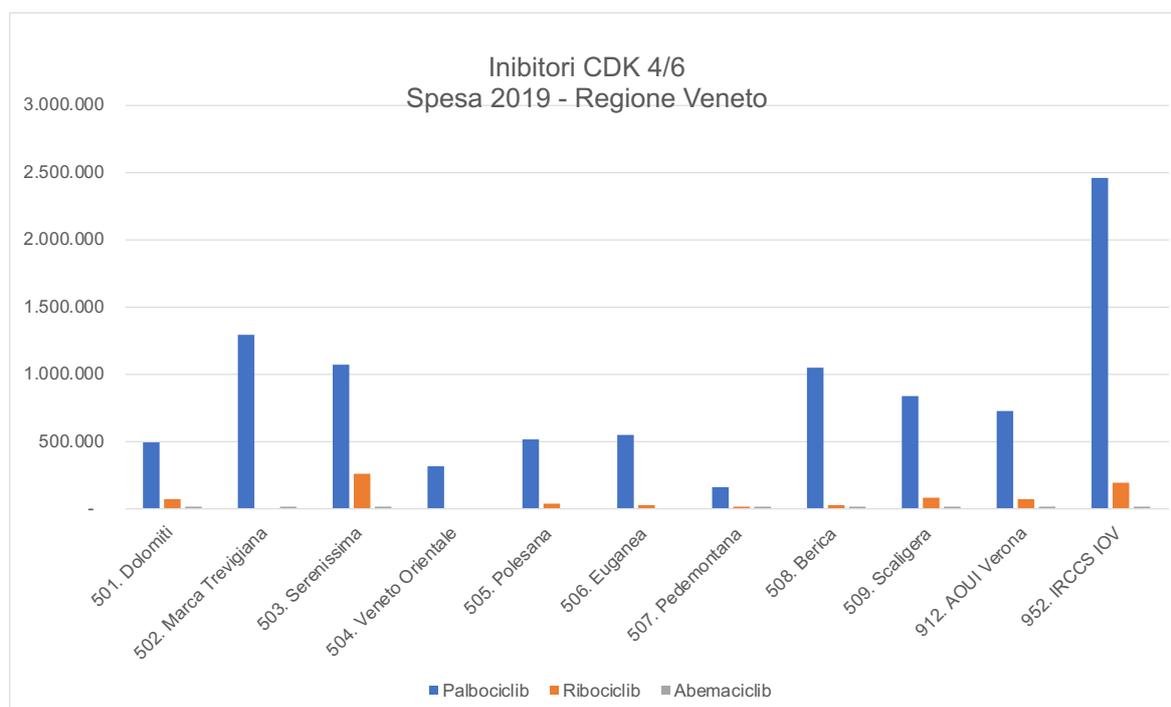
Allegato 1 – Prevalenza d'uso e spesa per gli inibitori CDK 4/6 nel 2019, secondo le indicazioni già autorizzate in quell'anno [DWH regionale – estrazione giugno 2020]

Di seguito i dati Regionali:

	Data primo Decreto Centri Veneto	N. pz trattati 2019 (prevalenza d'uso)	Spesa 2019, euro	Note
Palbociclib	02.02.2018	667	9.430.514	
Ribociclib	31.10.2018	75	748.076	
Abemaciclib	20.01.2020	80	654	Il consumo precedente al Decreto Centri è dovuto all'uso in CNN.
		Totale	10.179.243	

DWH regionale – estrazione giugno 2020

Di seguito il dettaglio di spesa 2019 per singola Azienda:



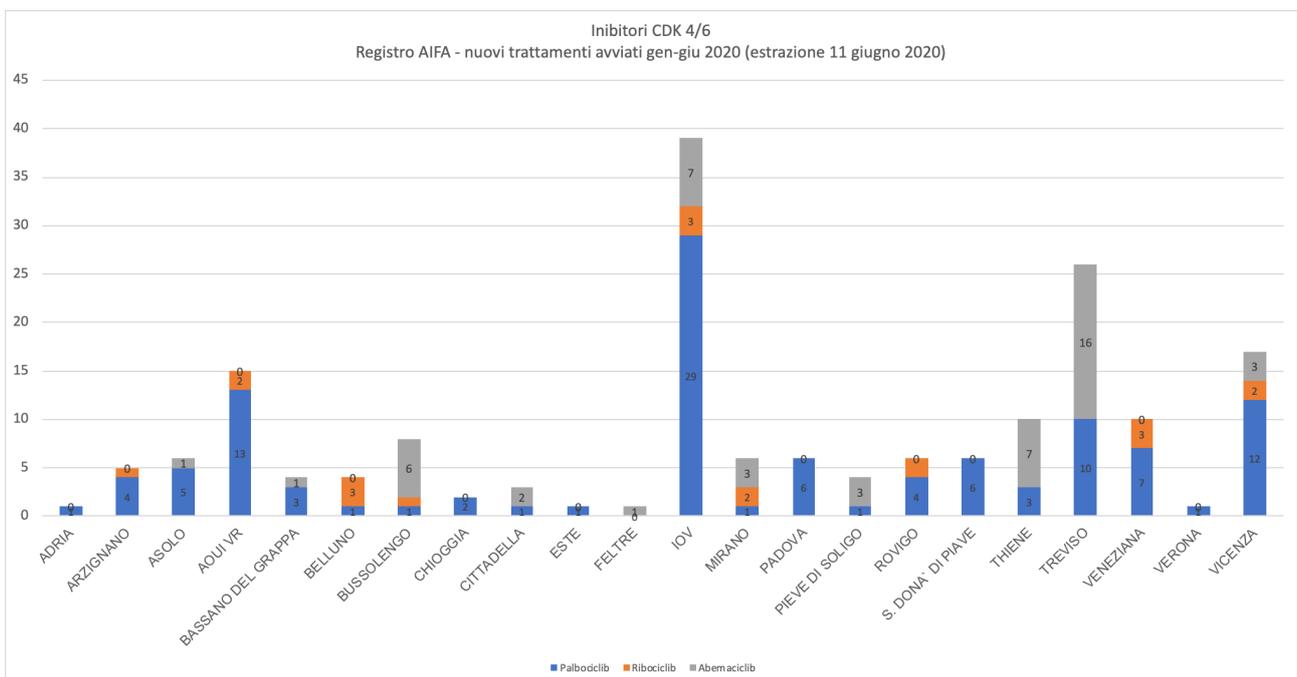
DWH regionale – estrazione giugno 2020

Allegato 2 – Nuovi trattamenti avviati (dato di incidenza) nel primo semestre 2020 con gli inibitori CDK 4/6 secondo Registro AIFA [estrazione 11 giugno 2020]

Sono stati estratti i dati del primo semestre 2020, per poter includere anche abemaciclib, che nel 2019 poteva essere utilizzato solo in CNN, quindi fuori Registro AIFA.

	Data primo Decreto Centri Veneto	N. trattamenti avviati in Regione Veneto <u>gen-giu 2020</u> - Registro AIFA
Palbociclib	02.02.2018	112
Ribociclib	31.10.2018	19
Abemaciclib	20.01.2020	50

Dettaglio trattamenti avviati per Azienda periodo gen-giu 2020:



Allegato 3 – Analisi dei costi

Tabella 1. Valutazione del costo farmaco per ciclo di trattamento, considerando eventuali riduzioni di dosaggio degli inibitori di CDK 4/6, in riferimento ai confezionamenti disponibili. Il costo/ciclo dell'inibitore dell'aromatasi e di fulvestrant, che si sommano ad ogni ciclo (o l'uno o l'altro), sono indicati separatamente.

Per tutti e tre gli inibitori di CDK 4/6 sono previste, in scheda tecnica, possibili riduzioni di dosaggio per problemi di tollerabilità nel corso del trattamento. Solo nel caso di ribociclib, i confezionamenti proposti per permettere le corrispondenti riduzioni di dosaggio sono associati a costi differenti, permettendo pertanto di differenziare i costi della terapia a seconda del dosaggio richiesto. Per palbociclib e abemaciclib il costo terapia è sempre costante, indipendentemente dal dosaggio.

Costo* / ciclo (28 gg), €			
Ribociclib	600 mg/die d1-21, q28d (dose piena)	400 mg/die d1-21, q28d	200 mg/die d1-21, q28d
	€ 1.810	€ 1.207	€ 603
Abemaciclib	150 mg/bid (dose piena)	100 mg/bid	50 mg/bid
	€ 1.584	€ 1.584	€ 1.584
	125 mg/die d1-21, q28d (dose piena)	100 mg/die d1-21, q28d	75 mg/die d1-21, q28d
Palbociclib	€ 2.178	€ 2.178	€ 2.178
	IA°	€ 3,29	
Fulvestrant°°	Ciclo 1: € 756, 08; Ciclo 2+: € 378,04		
Si segnala che il brevetto di fulvestrant è scaduto e, da dicembre 2019, sono entrati in commercio i primi equivalenti. È pertanto da attendersi un abbassamento dei costi per questo farmaco, nei prossimi mesi, non appena entreranno in gara gli equivalenti.			

Tabella 2. Valutazione dei costi e analisi farmacoeconomica, considerando le posologie massime autorizzate e raccomandate in scheda tecnica

Tutti i trattamenti a base di inibitori CDK 4/6 sono continui, fino a progressione e tutti sono farmaci orali. Letrozolo è orale, fulvestrant intramuscolo.

Ciascun inibitore CDK 4/6 ha dimostrato superiorità in termini di PFS vs placebo, come trattamento add-on a inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant. È stata pertanto condotta l'analisi incrementale costo/efficacia (ICER) vs placebo.

		Costo* / ciclo (28 gg), €	Fondo	Stato menopausa le pz studiate	n. medio cicli da studio	Analisi ICER vs placebo			Studio riferimento	Note
						PFS (endpoint primario)	Delta PFS, mesi	ICER*, €		
Ribociclib os 600 mg/die d1-21, q28d	+IA°	1.814	no	post	22	25,3	+9,3	4.272	MONALEESA 2	
			Si x ribo	pre°°°	24	23,8	+10,8	4.372	MONALEESA 7	Indicazione in valutazione
	+fulvestrant°°	2.188	Si x ribo	post	17	20,6	+7,8	€ 4.856	MONALEESA 3	Indicazione in valutazione
Abemaciclib os 150 mg/bid	+IA°	1.588	no	post	19	28,18	+13,42	2.244	MONARCH 3	
	+fulvestrant°°	1.962	Si da sett-2020	pre/post	15	16,9	+7,6	3.425	MONARCH 2	
Palbociclib, os 125 mg/die d1-21, q28d	+IA°	2.181	no	post	22	27,6	+13,1	3.630	PALMOA 2	
	+fulvestrant°°	2.556	no	pre/post	12	9,2	+5,4	4.420	PALMOA 3	

*I costi sono stati calcolati considerando i prezzi i prezzi ex factory, al netto di eventuali riduzioni di legge, di eventuali sconti negoziati e di eventuali sconti derivanti da accordi negoziali (accordi basati su outcome e accordi finanziari), ma al lordo IVA 10%.

°IA=Letrozolo 2,5 mg/die, os

°°Fulvestrant: 500 mg, im gg 1, 15, primo ciclo da 28, poi 500 mg q28d; per il primo ciclo di ciascuna terapia, che include fulvestrant, deve essere attesa una maggiorazione di costi, corrispondente all'iniezione aggiuntiva rispetto agli altri cicli, di +€ 378,04. Previste riduzioni dei costi a breve, come conseguenza della scadenza del brevetto e dell'ingresso sul mercato degli equivalenti.

°°°Le pazienti nello studio hanno ricevuto (ribociclib+IA o ribociclib+tamoxifene) vs (placebo+IA o placebo+tamoxifene)