

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Ribociclib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5725858	Kisqali	Embalagem contendo 42 Comprimidos revestidos por película a 200 mg	Novartis Europharm, Ltd
5725866	Kisqali	Embalagem contendo 63 Comprimidos revestidos por película a 200 mg	Novartis Europharm, Ltd

**Data de autorização:** 22/11/2018

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.8 - Inibidores das tirosinacinas

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:** Kisqali em associação com um inibidor da aromatase é indicado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, recetor hormonal (HR) positivo, com fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) -negativo como terapêutica inicial de base endócrina.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Kisqali em associação com um inibidor da aromatase é indicado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, recetor hormonal (HR) positivo, com fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo como terapêutica inicial de base endócrina com exclusão dos doentes com as seguintes características:

- ECGO > 1;
- Com realização de terapêutica adjuvante ou neoadjuvante com um inibidor da aromatase nos últimos 12 meses;
- Com metastização cerebral.

Nota 1: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar [Infomed](#).

Nota 2: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O Kisqali (ribociclib) deu prova de valor terapêutico acrescentado (VTA) face à alternativa comparadora.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Kisqali no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Ribociclib é um inibidor seletivo das cinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6, resultando em valores de inibição de 50% (CI50) de 0,01 (4,3 ng/ml) e 0,039 <math>\mu</math>M (16,9 ng/ml) em ensaios bioquímicos, respetivamente. Estas cinases são ativadas através da ligação a ciclinas-D e desempenham um papel crucial na sinalização das vias que conduzem à progressão do ciclo celular e proliferação celular. O complexo das ciclinas D-CDK4/6 regula a progressão do ciclo celular através da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb).</p> <p>In vitro, o ribociclib reduziu a fosforilação da pRb, levando à paragem na fase G1 do ciclo celular, e redução da proliferação celular nas linhas celulares do cancro da mama. In vivo, o tratamento com o fármaco único ribociclib levou a regressões do tumor relacionadas com a inibição da fosforilação da pRb.</p> <p>Estudos in vivo em modelos de xenoenxerto de cancro da mama de doentes com cancro da mama positivo para recetor de estrogénio utilizando combinações de ribociclib e antioestrogénios (i.e. letrozol) resultou em superior inibição de desenvolvimento do tumor com regressão sustentada do tumor e atraso no reinício de crescimento do tumor após interrupção da dose comparativamente com cada uma das substâncias isoladamente.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Inibidor da aromatase (letrozol)
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>VTA, no tratamento, em combinação com um Inibidor da aromatase, de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, recetor hormonal (HR) positivo, com fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) -negativo como terapêutica inicial de base endócrina. Este medicamento não deve ser utilizado nos doentes com as seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ECGO &gt; 1;</li><li>- Com realização de terapêutica adjuvante ou neoadjuvante com um inibidor da aromatase nos últimos 12 meses;</li><li>- Com metastização cerebral.</li></ul> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- O estudo o MONALEESA-2, ensaio clínico de fase III, aleatorizado, controlado por placebo, com dupla ocultação e multicêntrico, que incluiu mulheres pós-menopáusicas com CMm RH+/HER2- que não tinham recebido tratamento prévio para a doença avançada ECOG 0 ou 1, que não tenham</li></ul>

realizado terapêutica adjuvante ou neoadjuvante com um inibidor da aromatase nos últimos 12 meses, que não apresentassem metástases cerebrais.

- O estudo atingiu o seu end point primário, pois a PFS não foi atingida no grupo do ribociclib (IC 95% 19,3 a não atingida) versus 14,7 meses (IC 95% 13,0 a 16,5) no grupo placebo, HR 0,56 (IC 95% 0,43 a 0,72,  $p=3,29 \times 10^{-6}$ ) para superioridade, sendo atingido o limiar pré-determinado de superioridade.
- Por outcome o ribociclib apresentou evidência de maior eficácia nos outcomes sobrevivência livre de progressão, não existindo dados relativos à sobrevivência global, duração mediana da resposta ou qualidade de vida.
- Em termos de segurança no estudo MONALEESA-2 o ribociclib associou-se a uma taxa mais elevada de eventos adversos, eventos adversos graves, taxa de abandono do estudo por eventos adversos e reações adversas com redução da dose. Não existem dados relativos aos outcomes de segurança taxa de internamentos por eventos adversos e interações medicamentosas com necessidade de suspensão de outros medicamentos. Contudo, os principais eventos adversos associados ao ribociclib foram a neutropenia, náuseas, infeções, fadiga e diarreia, sendo na sua maioria controlados com reduções de dose e adiamentos da próxima dosagem de terapêutica.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

<b>Termos de comparação</b>	Ribociclib + Letrozol vs Placebo + Letrozol  As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida.
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

---

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Resumo das características do medicamento e seus comparadores
2. Hortobagyi G.N., et al; Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1738-1748