REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

SNS
SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KISQALI (RIBOCICLIB)

Tratamento de mulheres pré e peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático HR positivo e HER2 negativo, em associação com um inibidor da aromatase, combinado com um agonista da LHRH como terapêutica endócrina inicial

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

13 MAIO 2020

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 13/05/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ribociclib

Nome do medicamento: Kisqali

Apresentação(ões):

42 comprimidos revestido por película, 200 mg, registo n.º 5725858

63 unidades, comprimido revestido por película, 200 mg, registo n.º 5725866

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kisqali (ribociclib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: tratamento de mulheres pré e peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático HR positivo e HER2 negativo, em associação com um inibidor da aromatase (IA), combinado com um agonista da LHRH como terapêutica endócrina inicial.

A Comissão concluiu que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado menor (dados obtidos a partir do outcome crítico sobrevida global) do ribociclib + IA + LHRH em comparação com IA + agonista LHRH ou tamoxifeno + agonista LHRH, no tratamento de mulheres pré- ou peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2– negativo como terapêutica inicial de base endócrina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Kiskali (ribociclib) é inferior ao custo da terapêutica com palbociclib.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro da mama (CM) é o quinto cancro responsável pela maior mortalidade (522.000 mortes) a nível mundial, sendo a causa de morte mais frequente por cancro em mulheres, nos países em desenvolvimento (324.000 mortes, o que corresponde a uma taxa de 14,3%).

Nas regiões desenvolvidas, é a segunda causa de morte por cancro (198.000 mortes) a seguir ao cancro do pulmão. Representa aproximadamente 15% de todas as mortes em mulheres por ano.

O prognóstico de doentes com CM não é uniforme e varia em função da raça, estadio da doença, idade, grau histológico, expressão dos recetores hormonais (de estrogénios e de progesterona) e sobrexpressão do recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2).

Ainda que a taxa de sobrevivência relativa a 5, 10 e 15 anos para o CM seja de 89%, 83% e 78% em todos os estadios, a sobrevivência diminui drasticamente nos estadios tardios, num contexto de doença avançada. A sobrevivência a 5 anos diminui de 55% em doentes com CM localmente avançado, para 18% em doentes com doença metastática (M1 - estadio IV).

Acresce ainda que, apesar de ser pouco frequente o diagnóstico de cancro da mama em estadio IV, cerca de 30% das doentes em estadios precoces irão sofrer progressão ou recidiva com metástases da sua doença.

O CMA é uma doença frequentemente sintomática, que tem um elevado impacto no bem-estar físico das doentes, e que apesar de ser tratável, ainda não é curável, sendo várias as opções terapêuticas à disposição para o tratamento paliativo.

A terapêutica sistémica pode ser distinguida em três grandes grupos: a quimioterapia, com recurso a agentes citotóxicos que inibem o crescimento celular e induzem a apoptose; a terapia hormonal, dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona; e os agentes dirigidos/terapêuticas-alvo, que atuam por ligação a moléculas-alvo específicas.

A terapêutica endócrina é o tratamento preferencial do CMA, RH+/HER2- em primeira linha, contudo o benefício na sobrevida livre de doença (PFS) é limitado, entre 10 a 16 meses. Adicionalmente, aproximadamente 50% das doentes com CMA RH+/HER2- apresentam resistência primária, ou seja, não respondem ao tratamento inicial com terapêutica endócrina e quase todos os respondedores iniciais, acabam por desenvolver resistência endócrina, levando à progressão da doença.

No contexto de CMA, aquando a progressão da doença, verifica-se um agravamento, clinicamente relevante, dos sintomas. A gravidade dos sintomas dependerá em parte dos órgãos afetados pelas metástases. Os sintomas podem incluir fadiga, dor, perturbações do sono, ansiedade, depressão e problemas sexuais.

A dor é a consequência mais frequente das metástases ósseas e pode aumentar durante o período de doença metastática. A gravidade dos sintomas aumenta durante os meses que antecedem o diagnóstico de metástases ósseas. A utilização de bifosfonatos em doentes recém-diagnosticados com metástases ósseas pode prevenir eventos relativos ao sistema esquelético e a diminuição da dor associada.

A taxa de perturbações do sono em mulheres com CM é superior à observada na população adulta em geral e à observada nos doentes com cancro em geral.

As mulheres com CMA apresentam elevados níveis de morbilidade psiquiátrica (incluindo ansiedade e depressão), o que afeta de forma substancial a qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL – Health related quality of life). Um estudo que investigou uma amostra de 227 mulheres com CMA mostrou que cerca de 42% das doentes revelaram um distúrbio psiquiátrico, 35,7% mostram depressão, ansiedade ou ambas.

A carga sintomática ao longo do tempo pode conduzir à descontinuação precoce do tratamento e/ou alteração da terapêutica para reduzir a sintomatologia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

As cinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK4/6) são responsáveis pela regulação do ciclo celular na transição entre as fases G1 e S. Em muitas neoplasias este ciclo encontra-se desregulado, e potencia a proliferação celular desregulada. O ribociclib é inibidor das cinases dependentes da ciclina 4 e 6 (CDK4 e CDK6).

O tamoxifeno ou os inibidores da aromatase bloqueiam a função do estrogénio; a goserrelina inibe a hormona libertadora da hormona luteinizante, o que conduz a uma diminuição adicional da produção de estradiol. A associação destes fármacos atua em simultâneo sobre duas vias de sinalização distintas (estrogénio e CDK4/6) a fim de tentar atrasar o desenvolvimento de resistências.

Atualmente, não existe tratamento curativo para o CMA. Contudo, são usados vários tratamentos com o intuito de prolongar a sobrevivência dos doentes e atrasar a progressão tumoral. A decisão relativa ao tratamento a instituir depende de fatores relacionados com o doente e com as características do tumor. Dos fatores relacionados com a doente salientam-se: idade e estado geral; preferências face à informação dos objetivos e potenciais efeitos secundários dos tratamentos; comorbilidades; situação pré ou pós-menopáusica. Nas características do tumor é relevante para a decisão: a biologia tumoral (como, por exemplo, expressão dos RH e do HER2); localizações da doença metastática; intervalo de tempo até recidiva; dinâmica temporal da progressão do tumor; sintomas de órgão ou sistémicos associados; terapêuticas prévias efetuadas (um intervalo de tempo inferior a um ano entre o fim da terapêutica adjuvante e a data da recidiva é considerado um fator indicador de resistência.

O tratamento do CMA é complexo, e deve ter em conta uma decisão multidisciplinar que poderá incluir uma abordagem combinada envolvendo a cirurgia, a radioterapia e a terapêutica sistémica. As terapias sistémicas disponíveis podem ser divididas em quimioterapia, terapêutica endócrina (dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona) e terapêutica dirigida a alvos específicos.

A quimioterapia (essencialmente citotóxicos das classes das antraciclinas e dos taxanos) é utilizada em primeira linha no tratamento do CM quando este é RH-. A quimioterapia está indicada como tratamento de primeira linha em CM RH+, apenas quando existe envolvimento visceral extenso e é necessária uma resposta tumoral rápida.

A terapêutica endócrina é a primeira linha de tratamento dos doentes com CM RH+/HER2-. Contudo, apesar de ser uma terapêutica eficaz, a resistência primária e secundária permanece um problema.

Por sua vez, as terapêuticas dirigidas são desenhadas para atingir um alvo molecular específico. Um dos objetivos do duplo bloqueio é reverter a resistência às terapêuticas endócrinas por forma a prolongar a vida do doente e a evitar a progressão tumoral. Podem ser utilizadas em monoterapia ou em combinação, e apresentam uma atividade restrita às células com o marcador pretendido, estando consequentemente associadas a uma menor toxicidade.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Mulheres pré e peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático HR positivo e HER2- como terapêutica endócrina inicial	Ribociclib + Inibidor da aromatase + Agonista LHRH	– Inibidor da aromatase (letrozol, exemestano ou anastrazol) e agonista LH-RH – Tamoxifeno +/- agonista LH-RH

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Sobrevivência Global	crítico
Sobrevivência Livre de Progressão	importante
Duração mediana da resposta	importante
Avaliação da qualidade de vida	crítico
Medidas de Segurança	
Interrupção do tratamento por eventos adversos	crítico
Internamentos por eventos adversos	importante
Toxicidade ou intolerância com alteração do esquema de tratamento	crítico
Interações medicamentosas com necessidade de descontinuar outros medicamentos	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos incluídos na análise

Estudo MONALEESA-7 [1,2]

Estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de ribociclib 600 mg associado a um inibidor da aromatase não esteroide ou tamoxifeno, mais goserrelina em mulheres pré ou peri-menopáusicas com um cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR+ e HER2- que não receberam terapêutica endócrina prévia.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas no estudo mulheres peri e pré-menopáusicas, com idade compreendida entre os 18 e os 59 anos, com CM RH+ HER2- confirmado por histologia ou citologia da última biópsia realizada, com recorrência locorregional ou doença metastática refratária a terapêutica curativa. Foram apenas incluídas doentes com *performance status* de 0-1 definido pelos critérios do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e com doença mensurável pelos critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) ou com pelo menos uma lesão óssea lítica predominante.

Foram consideradas elegíveis as doentes que receberam TE (neo)adjuvante, contudo as doentes em que esta terapêutica foi administrada no estadio avançado foram excluídas (exceto quando administrado tamoxifeno ou IA não esteróide por um período ≤14 dias associado ou não associado à goserrelina, ou goserrelina por um período ≤28 dias, antes da aleatorização). Também foram consideradas elegíveis doentes que receberam até uma linha de tratamento prévio de QT no estadio avançado.

Os critérios de exclusão incluíram doentes com tratamento prévio com inibidores das CDK 4/6, doentes com CM inflamatório, metástases no sistema nervoso central (SNC), doença visceral sintomática ou clinicamente significativa, doença cardíaca não controlada ou alterações na repolarização, incluindo intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca >450 ms.

Desenho do estudo

A figura 1 mostra o desenho do estudo.

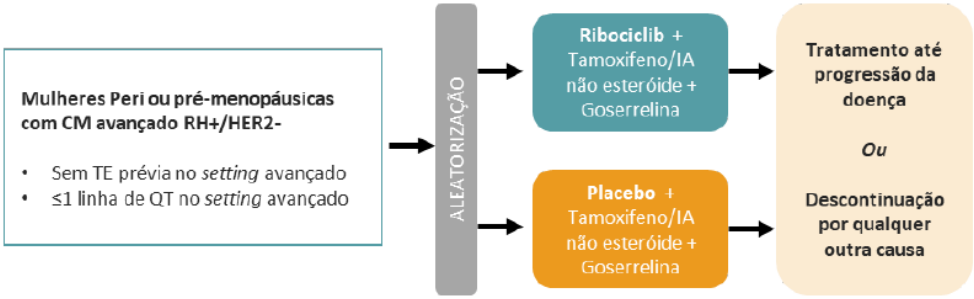

Figura 1 – Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receber tratamento com ribociclib (600 mg/dia *per os*, três semanas sob tratamento e uma fora de tratamento) ou placebo, ambos em associação ou a tamoxifeno (20 mg/dia, *per os*) ou a um IA não esteroide (letrozol 2,5 mg/dia ou anastrazol 1 mg/dia, *per os*), mais goserrelina (3,6 mg subcutâneo, no primeiro dia de cada ciclo de 28 dias).

A escolha do agente de TE concomitante esteve dependente da terapêutica (neo)adjuvante prévia realizada pelo doente e da preferência do investigador ou do doente.

A aleatorização foi estratificada consoante a presença ou ausência de metástases pulmonares ou hepáticas, a realização ou não de tratamento prévio com quimioterapia no estadio avançado e a TE utilizada em combinação (tamoxifeno ou IA não esteróides).

Outcomes de eficácia

O indicador primário de eficácia foi a PFS, definida como o tempo desde da aleatorização até à primeira avaliação documentada de progressão da doença ou morte por qualquer causa. A PFS foi avaliada localmente pelo investigador e foi igualmente avaliada por um comité central numa amostra aleatória de doentes.

Os indicadores secundários incluíram: sobrevivência global (OS); taxa de resposta global (ORR); taxa de benefício clínico (CBR); tempo até resposta; duração da resposta; tempo até à deterioração definitiva do *performance status* pelos critérios ECOG; tempo até à deterioração em 10% do estado global de saúde/da classificação da QV segundo o questionário de QV *da European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30) versão 3.0.

Outcomes de segurança

Avaliações de segurança incluíram avaliação da segurança e tolerabilidade através do registo dos eventos adversos.

Análise estatística

A análise de eficácia primária foi a comparação da PFS entre o ribociclib e o placebo, estratificado pelos critérios de estratificação da randomização. Foi estimado que seriam necessários 329 eventos de PFS para fornecer um poder de 95% para detetar um HR de 0,67 com um nível de significância unilateral de 2,5%. O estudo foi desenhado para determinar a superioridade do ribociclib sobre o placebo.

Foi calculado que seria necessário randomizar 660 doentes assumindo uma PFS media de 9 meses no grupo placebo, com uma perda para follow-up da PFS estimada em 10%.

Foi definida uma avaliação preliminar a 20 de agosto de 2017, como a data estimada para já terem ocorrido 329 eventos de PFS.

A validação da PFS foi efetuada por um comité independente, por amostragem, que avaliou 40% das PFS reportadas.

A análise da OS foi planeada para a altura da análise preliminar ad PFS e quando tivessem ocorrido aproximadamente 189 e 252 mortes.

Fluxo de doentes

A figura 2 mostra o fluxo de doentes no estudo.

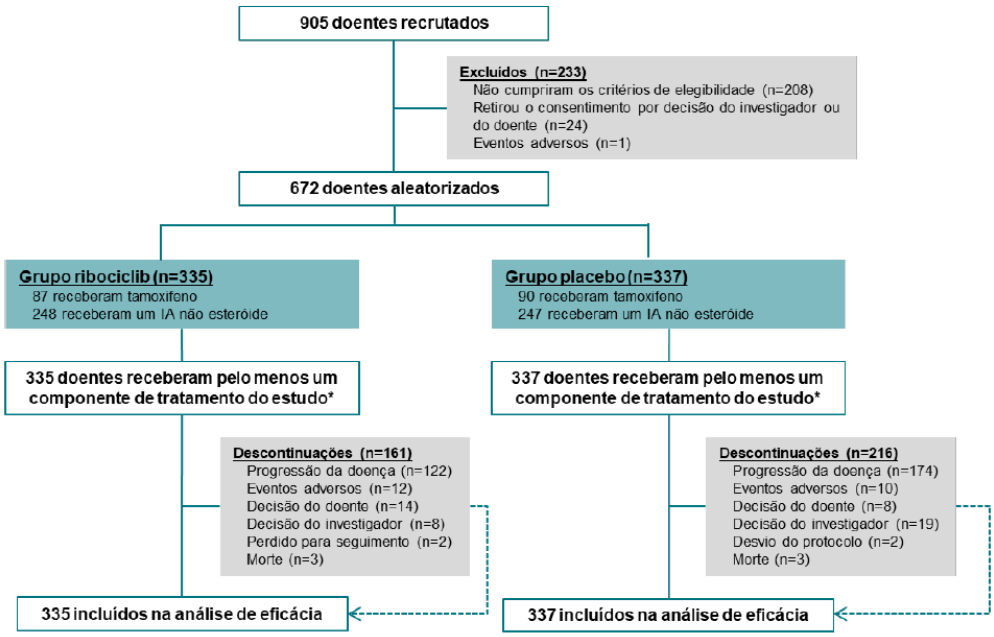

Figura 2 – Fluxo de doentes no estudo

Devido a um aumento superior a 60 ms no intervalo QTcF face os valores iniciais, observado em 14 (16%) dos 87 doentes tratados com ribociclib em combinação com tamoxifeno e goserrelina, o ribociclib não está indicado para o uso concomitante com o tamoxifeno. Desta forma, serão apresentados os resultados obtidos para a população global do estudo e para a subpopulação de doentes tratados com ribociclib em combinação com IA não esteróides e goserrelina *vs.* placebo em combinação com IA não esteróides e goserrelina.

Características basais

A tabela 4 mostra as características demográficas dos doentes no estudo

Tabela 4 – Características demográficas e clínicas das doentes

Característica	Grupo Ribociclib (n=335)	Grupo Placebo (n=337)
Idade mediana (intervalo), anos	43 (25-58)	45 (29-58)
Raça, n (%)		
Caucasiana	187 (56)	201 (60)
Asiática	99 (30)	99 (29)
Negra	10 (3)	9 (3)
Outra ou desconhecida	39 (12)	28 (8)
ECOG PS, n (%)		
0	245 (73)	255 (76)
1	87 (26)	78 (23)
2	0	1 (<1)
Desconhecido	3 (1)	3 (1)
Estadio da doença à entrada, n (%)		
Localmente avançado	1 (<1)	1 (<1)
Metastático	334 (100)	336 (100)
Estadio RH, n (%)		
RE+	331 (99)	335 (99)
RP+	290 (87)	288 (85)
DFI, n (%) *		
Doença recém diagnosticada	136 (41)	134 (40)
Doença existente	199 (59)	203 (60)
≤12 meses	23 (7)	13 (4)
>12 meses	176 (53)	190 (56)
Tratamento (neo)adjuvante prévio com TE, n (%)		
Não	208 (62)	196 (58)
Sim	127 (38)	141 (42)
Progressão ≤ 12 meses após TE	100 (30)	105 (31)
Progressão > 12 meses após TE	25 (7)	35 (10)
Desconhecido	2 (1)	1 (<1)
QT prévia, n (%)		
Para doença avançada	47 (14)	47 (14)
Apenas neoadjuvante ou adjuvante	138 (41)	138 (41)
Nenhuma	150 (45)	152 (45)
Cirurgia prévia (exclui-se biópsias), n (%)		
Sim	202 (60)	194 (58)
Não	133 (40)	143 (42)
Radioterapia prévia, n (%)		
Sim	161 (48)	183 (54)
Não	174 (52)	154 (46)
Número de locais metastizados, n (%)		
0†	1 (<1)	0
1	112 (33)	117 (35)
2	106 (32)	99 (29)
≥3	116 (35)	121 (36)
Locais de metástases, n (%)		

Tecidos moles	25 (7)	21 (6)
Ósseas	251 (75)	247 (73)
Apenas ósseas	81 (24)	78 (23)
Viscerais‡	193 (58)	188 (56)
Nódulos linfáticos	142 (42)	158 (47)
Pele	8 (2)	8 (2)

A tabela 5 mostra as características demográficas e clínicas dos doentes tratados com inibidor não esteroide da aromatase no estudo

Tabela 5 – Características demográficas e clínicas dos doentes tratados com inibidor não esteroide da aromatase no estudo

Característica	Subpopulação Ribociclib + IA não esteróide + goserrelina (n=248)	Subpopulação Placebo + IA não esteróide + goserrelina (n=247)
Idade mediana (intervalo), anos	43 (25-58)	45(29-58)
Raça, n (%)		
Caucasiana	139 (56,0)	136 (55,1)
Asiática	82 (33,1)	84 (34,0)
Negra	4 (1,6)	6 (2,4)
Americana nativa	2 (0,8)	2 (0,8)
Outra	7 (2,8)	5 (2,0)
Desconhecida	14 (5,6)	14 (5,7)
ECOG PS, n (%)		
0	183 (73,8)	191 (77,3)
1	63 (25,4)	55 (22,3)
Desconhecido	2 (0,8)	1 (0,4)
Estadio RH, n (%)		
RE+	246 (99,2)	245 (99,2)
RP+	214 (86,3)	211 (85,4)
DFI, n (%) *		
Doença recém diagnosticada	72 (29,0)	70 (28,3)
Doença existente	176 (71,0)	177 (71,7)
≤12 meses	17 (6,9)	9 (3,6)
>12 meses	159 (64,1)	168 (68,0)
Tratamento (neo)adjuvante prévio com TE, n (%)		
Não	127 (51,2)	115 (46,6)
Sim		
Progressão ≤ 12 meses após TE	97 (39,1)	101 (40,9)
Progressão > 12 meses após TE	23 (9,3)	30 (12,1)
Desconhecido	1 (0,4)	1 (0,4)
Locais de metástases, n (%)		
Viscerais	150 (60,5)	143 (57,9)
Apenas ósseas	57 (23,0)	54 (21,9)

DFI: intervalo livre de doença; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; PS: *performance status;* RE+: receptores de estrogénio positivos; RP+: receptores de progesterona positivos.

As características iniciais ou da basais dos doentes foram semelhantes entre grupos ou braços de tratamento.

Outcomes de eficácia

Sobrevivência Livre de Progressão

Aquando da análise de dados inicial tinham ocorrido 131 eventos de progressão de doença ou morte no braço tratado com ribociclib e 187 no braço placebo. A PFS foi significativamente superior nas doentes do

braço tratado com ribociclib face às doentes do braço placebo, com PFS medianas de 23,8 meses (intervalo de confiança a 95% [IC95%]: 19,2 meses - não alcançada) e 13,0 meses (IC95%: 11,0 - 16,4 meses), respetivamente, resultando numa razão de risco (HR) de 0,55 (IC95%: 0,44 - 0,69; valor-p<0,0001) (Figura 3).

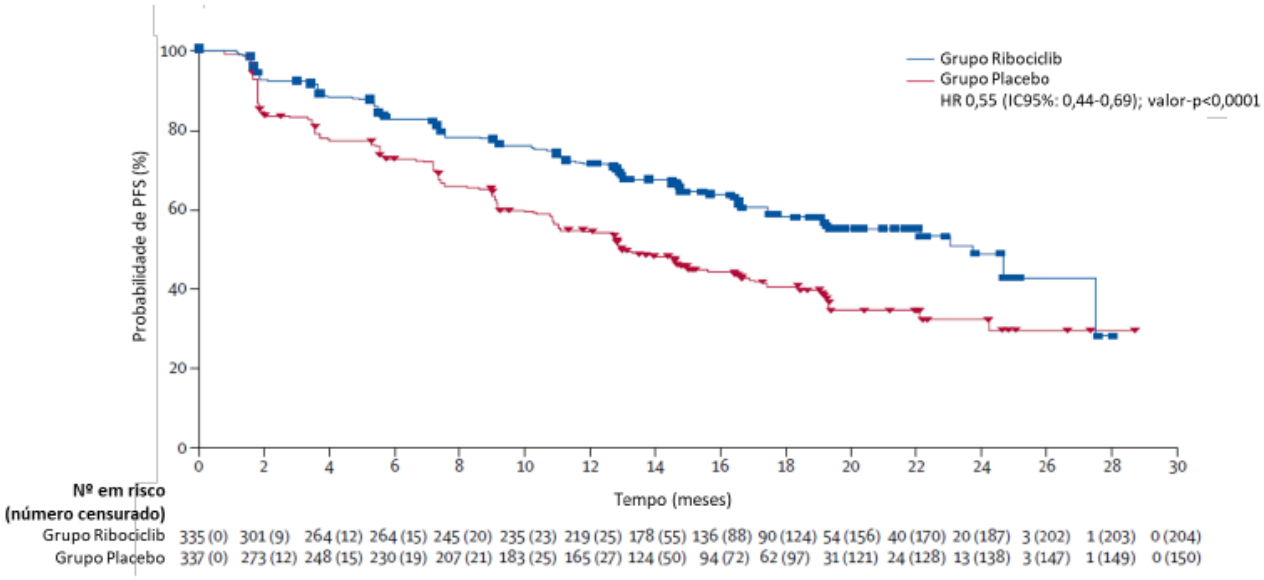

Figura 3 - Sobrevivência livre de progressão no estudo

Na subpopulação de doentes que receberam tratamento combinado com IA não-esteroide (n=495), a PFS mediana foi de 27,5 meses (IC95%: 19,1 meses – não alcançada) para o braço ribociclib e de 13,8 meses (IC95%: 12,6 – 17,4 meses) para o braço placebo, com uma HR de 0,57 (IC95%: 0,44 – 0,74). O tratamento com ribociclib permitiu assim uma redução de 43% no risco de progressão ou morte, quando comparado com placebo (Figura 4)

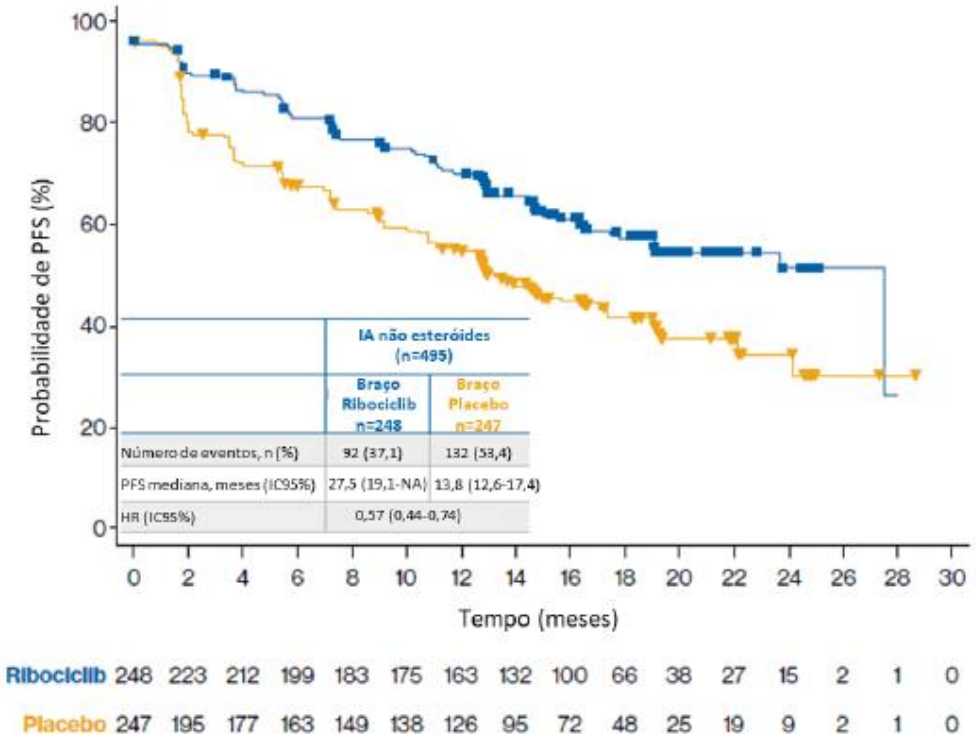

Figura 4 - Sobrevivência livre de progressão no estudo nos doentes tratados com IA não-esteróide

Os resultados da PFS mantiveram-se em quase todos os subgrupos (Figura 5).

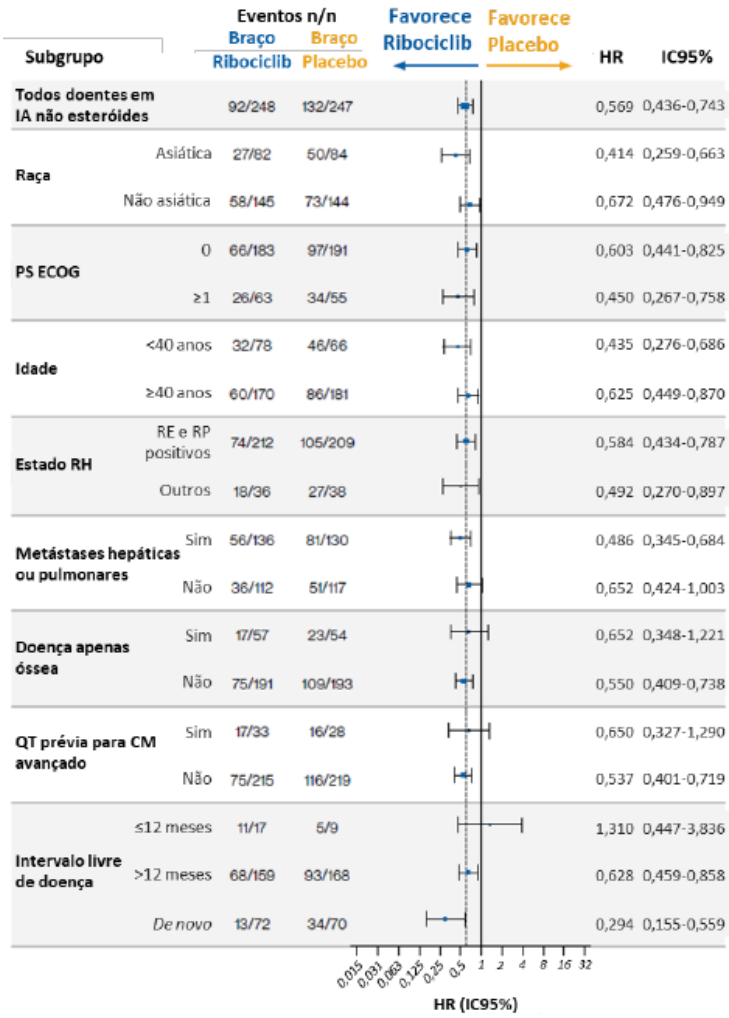

Figura 5 – Análise de subgrupos da PFS no estudo

Sobrevivência Global (OS)

Quanto à OS, estava prevista uma análise interina quando ocorressem 192 mortes no estudo. Esse ponto foi agora atingido, tendo ocorrido 83 mortes (24,8%) no braço tratado com ribociclib e 109 mortes (32,3%) no braço placebo.

Para a população global do estudo, a OS mediana não foi atingida no braço tratado com ribociclib e foi de 40,9 meses (IC95%: 37,8 a Não atingido) no braço placebo. Isto traduziu-se numa redução estatisticamente significativa do risco de morte de 29% com o tratamento com ribociclib, face a placebo (HR=0,71; IC95%: 0,54 a 0,95; valor-p=0,00973). O valor de significância foi inferior ao limiar pré-especificado para se considerar superioridade do ribociclib (valor-p<0,01018), pelo que esta superioridade ficou provada (Figura 6).

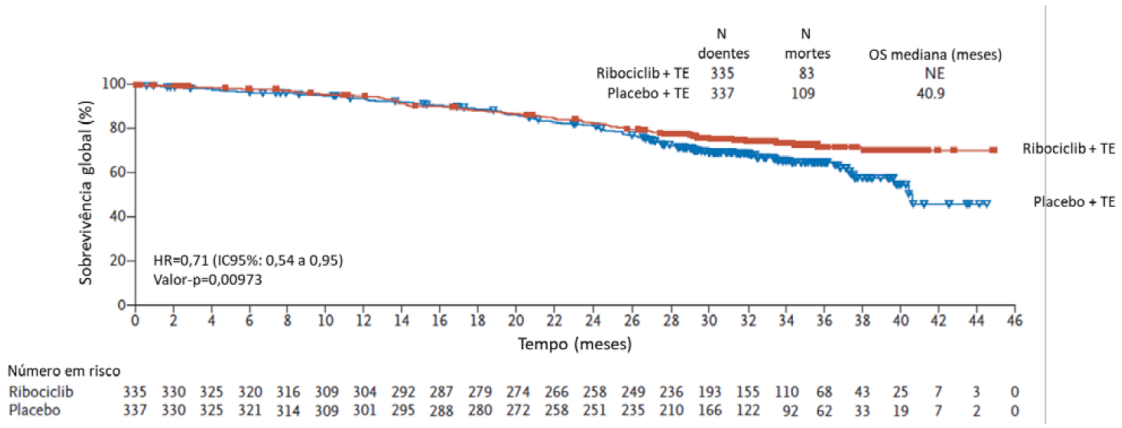

Figura 6 – Análise da OS na população global do estudo.

Foi ainda realizada uma análise de subgrupo para os doentes tratados com um inibidor da aromatase como parceiro de terapêutica endócrina. Aquando desta análise tinham ocorrido 61 mortes (24,6%) no braço ribociclib + IA e 80 mortes (32,4%) no braço placebo + IA. A OS mediana nesta subpopulação não foi atingida no braço ribociclib + IA e foi de 40,7 meses no braço placebo + IA. O tratamento com ribociclib + IA permitiu uma redução estatisticamente significativa do risco de morte de 30% face a placebo (HR=0,70; IC95%: 0,50 a 0,98) (Figura 7).

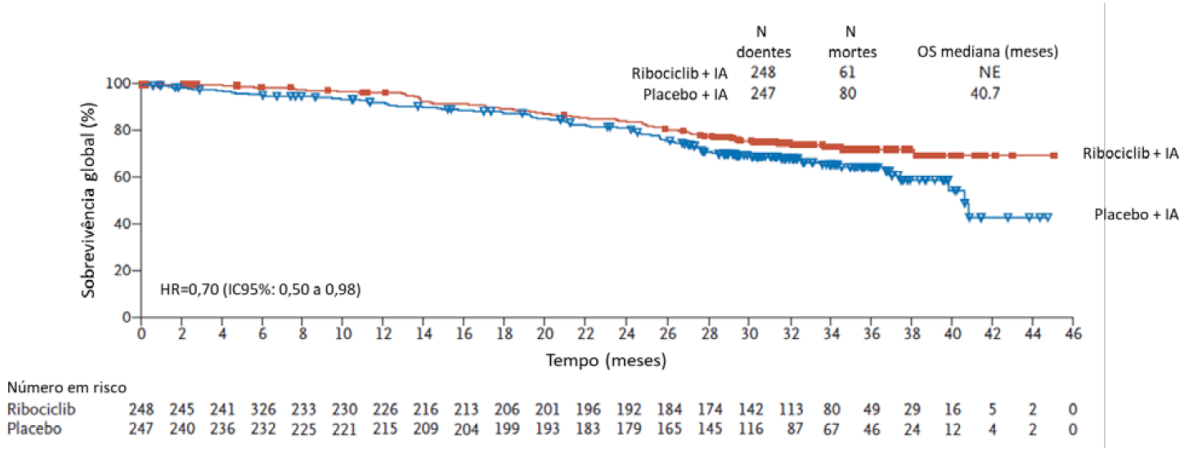

Figura 7 – Análise da OS no subgrupo dos doentes a fazer inibidor da aromatase.

Taxa de Resposta

No que concerne às proporções de doentes que alcançaram uma resposta global e benefício clínico, estas foram superiores no grupo ribociclib comparativamente ao grupo placebo. Estes resultados foram consistentes, independentemente da terapêutica endócrina utilizada em combinação. Na Tabela 6 apresenta-se esta análise para a população total do estudo bem como para a subpopulação de doentes com terapêutica combinada com IA não esteróides.

Tabela 6 – Taxa de respostas do estudo

	População Geral		Subpopulação com terapêutica combinada com IA não esteróides	
	Grupo Ribociclib (n=335)	Grupo Placebo (n=337)	Grupo Ribociclib (n=248)	Grupo Placebo (n=247)
Todos os doentes				
Resposta completa, n (%)	8 (2)	7 (2)	7 (3)	4 (2)
Resposta parcial, n (%)	129 (39)	93 (28)	90 (36)	68 (28)
Doença estável, n (%)	106 (32)	120 (36)	77 (31)	82 (33)
Sem resposta completa nem doença progressiva, n (%)*	60 (18)	53 (16)	51 (21)	41 (17)
Doença progressiva, n (%)	24 (7)	52 (15)	17 (7)	43 (17)
Desconhecido, n (%)	8 (2)	12 (4)	6 (2)	9 (4)
ORR, % (IC95%)†	41 (36-46)	30 (25-35)	39 (33-45)	29 (24-35)
valor-p	0,00098		-	
CBR, % (IC95%)‡	79 (75-84)	70 (65-75)	80 (75-85)	67 (61-73)
valor-p	0,0020		-	
Doentes com doença mensurável no início do estudo§				
Resposta completa, n (%)	8 (3)	7 (3)	7 (4)	4 (2)
Resposta parcial, n (%)	129 (48)	93 (34)	90 (47)	68 (34)
Doença estável, n (%)	106 (39)	120 (44)	77 (40)	82 (41)
Doença progressiva, n (%)	20 (7)	44 (16)	14 (7)	37 (19)
Desconhecido, n (%)	6 (2)	11 (4)	4 (2)	8 (4)
ORR, % (IC95%)†	51 (45-57)	36 (31-42)	51 (43-58)	36 (30-43)
valor-p	0,00032		-	
CBR, % (IC95%)¶	80 (75-85)	67 (62-73)	82 (76-87)	64 (57-71)
valor-p	0,00034		-	

Qualidade de Vida

O tempo mediano até à deterioração definitiva em 10% do estado global de saúde da classificação de QV do EORTC QLQ-C30 não foi alcançado (IC95%: 22,2 meses – não alcançado) no braço do ribociclib e foi de 21,2 meses (IC95%: 15,4-23,0 meses) no braço placebo (HR: 0,70; IC95%: 0,53-0,92, valor-p=0,004) (Figura 8).

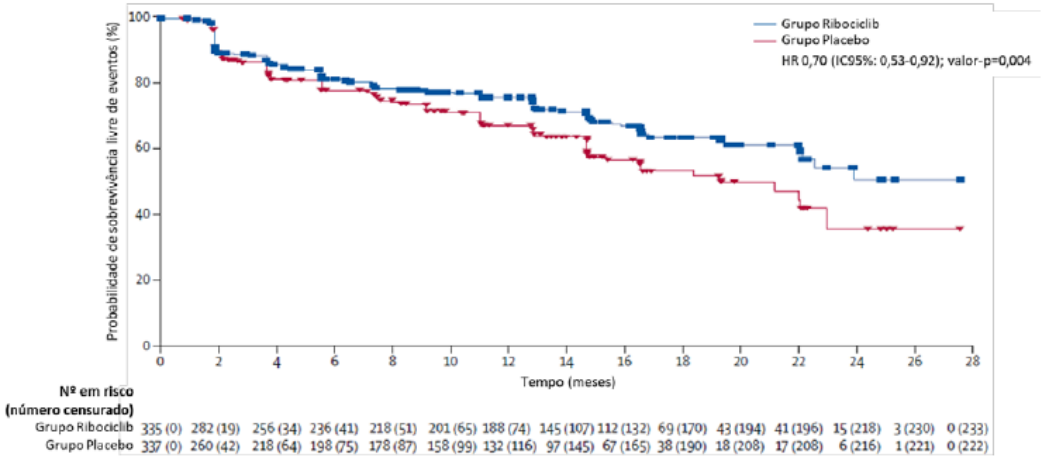

Figura 8 – Tempo mediano até à deterioração em 10% do estado geral de saúde na população global do estudo no EORTC QLQ-C30

O atraso no tempo até à deterioração definitiva em 10% da QV foi igualmente observado na subpopulação de doentes com terapêutica combinada com IA não esteróides que recebeu ribociclib, com um tempo mediano de 24,0 meses, comparativamente com 19,4 meses para as doentes que receberam placebo (HR: 0,759; IC95%: 0,561-1,028) (Figura 9).

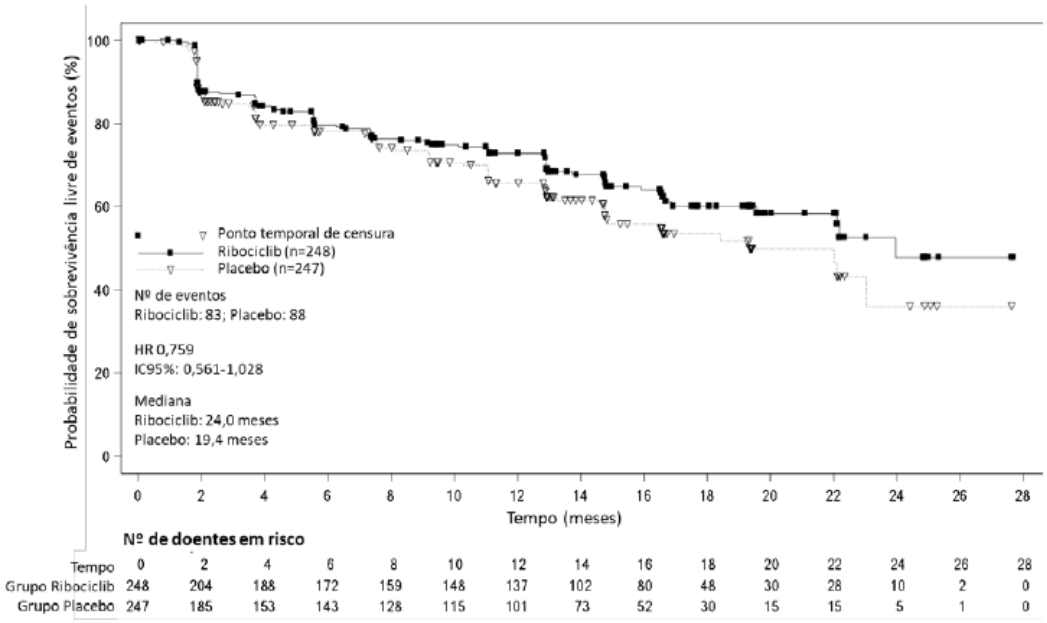

Figura 9 – Tempo mediano até à deterioração em 10% do estado geral de saúde na população com inibidores da aromatase no EORTC QLQ-C30

Outcomes de segurança

Taxa de eventos adversos

A tabela 7 mostra os resumos dos eventos adversos no estudo.

Tabela 7 – Resumo dos eventos adversos mais comuns na população global do estudo

EA, n (%)	Grupo Ribociclib (n=335)			Grupo Placebo (n=337)		
	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4
Qualquer EA	72 (21)	210 (63)	47 (14)	217 (64)	88 (26)	12 (4)
Neutropenia*	51 (15)	170 (51)	33 (10)	14 (4)	10 (3)	2 (1)
Afrontamentos	113 (34)	1 (<1)	0	113 (34)	0	0
Náuseas	104 (31)	2 (1)	0	65 (19)	1 (<1)	0
Leucopenia†	57 (17)	44 (13)	4 (1)	15 (4)	4 (1)	0

Artralgia	97 (29)	3 (1)	0	89 (26)	3 (1)	0
Fadiga	75 (22)	4 (1)	0	83 (25)	0	0
Cefaleias	77 (23)	0	0	79 (23)	3 (1)	0
Anemia‡	60 (18)	10 (3)	0	27 (8)	7 (2)	0
Diarreia	63 (19)	5 (1)	0	62 (18)	1 (<1)	0
Vómitos	59 (18)	5 (1)	0	54 (16)	2 (1)	0
Alopecia	63 (19)	NA	NA	39 (12)	NA	NA
Lombalgia	56 (17)	4 (1)	0	61 (18)	4 (1)	0
Obstipação	55 (16)	0	0	42 (12)	0	0
Pirexia	49 (15)	2 (1)	0	27 (8)	0	0
Tosse	50 (15)	0	NA	39 (12)	0	NA

EA: evento adverso; NA: não aplicável; * inclui neutropenia, neutropenia febril ou baixa contagem de neutrófilos; † inclui leucopenia, linfopenia, baixa contagem de linfócitos ou baixa contagem de leucócitos; ‡ inclui anemia ou baixa concentração de hemoglobina.

Na subpopulação de doentes com terapêutica combinada com IA não esteróides os únicos EA de grau 3 e 4 reportados em 10% ou mais dos doentes foram neutropenia e leucopenia (Tabela 8).

Tabela 8 - Resumo dos eventos adversos mais comuns no grupo de doentes submetidos a inibidores da aromatase

	Subgrupo de doentes com terapêutica combinada com IA não esteróides					
EA, n (%)	**Grupo Ribociclib (n=335)**			**Grupo Placebo (n=337)**		
	Grau 1-2	**Grau 3**	**Grau 4**	**Grau 1-2**	**Grau 3**	**Grau 4**
Qualquer EA	242 (98)	158 (64)	33 (13)	229 (93)	67 (27)	10 (4)
Neutropenia*	194 (78)	136 (55)	25 (10)	19 (8)	8 (3)	1 (<1)
Afrontamentos	77 (31)	1 (<1)	0	75 (30)	0	0
Leucopenia†	75 (30)	37 (15)	2 (1)	12 (5)	3 (1)	0
Náuseas	78 (31)	0	0	50 (20)	0	0
Alopecia	51 (21)	0	0	33 (13)	0	0
Anemia‡	46 (19)	7 (3)	0	19 (8)	3 (1)	0
Fadiga	58 (23)	2 (1)	0	62 (25)	0	0
Vómitos	43 (17)	2 (1)	0	42 (17)	0	0
Diarreia	49 (20)	5 (2)	0	46 (19)	0	0
Cefaleias	58 (23)	0	0	59 (24)	1 (<1)	0
Artralgia	83 (33)	2 (1)	0	71 (29)	3 (1)	0
Lombalgia	45 (18)	2 (1)	0	44 (18)	4 (2)	0

EA: evento adverso; NA: não aplicável; * inclui neutropenia, neutropenia febril ou baixa contagem de neutrófilos; † inclui leucopenia, linfopenia, baixa contagem de linfócitos ou baixa contagem de leucócitos; ‡ inclui anemia ou baixos concentração de hemoglobina.

Taxa de eventos adversos graves

Ocorreram EA graves em 60 (18%) doentes do braço tratado com ribociclib e 39 (12%) doentes do braço placebo. Destes eventos, 15 (4%) no grupo ribociclib e seis (2%) no grupo placebo foram atribuídos ao regime terapêutico em estudo.

Mortalidade associada a eventos adversos

Foram registadas 11 mortes (cinco [1%] no braço ribociclib e seis [2%] no braço placebo) durante ou até 30 dias após o término do tratamento, seis das quais ocorreram na subpopulação em tratamento combinado com IA não esteróides (uma [0,4%] e cinco [2%] mortes, respetivamente). A maioria da mortes na população geral e todas as mortes na subpopulação de IA não esteroide estiveram associadas à progressão da doença subjacente, não tendo ocorrido mortes relacionadas com o tratamento.

Interrupção do estudo por eventos adversos

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos por EA em 12 (4%) doentes do grupo do ribociclib e 10 (3%) doentes do grupo placebo.

Na subpopulação de doentes com terapêutica combinada com IA não esteróides, os EA foram motivo de descontinuação em 7% das doentes no braço do ribociclib e 3% das doentes do braço placebo.

Interrupção temporária ou redução da dose do tratamento por eventos adversos

Foram reportadas interrupções do tratamento com ribociclib ou com placebo em 255 (77%) doentes e 126 (38%) doentes, respetivamente, e reduções de dose em 117 (35%) doentes e 21 (6%) doentes, respetivamente, sendo as reduções de dose mais frequentemente devido a EA (104 [31%] e 17 [5%] doentes, respetivamente). Na subpopulação de doentes com terapêutica concomitante com IA não esteróides, os EA levaram a reduções de dose em 33% das doentes do braço ribociclib e em 4% das doentes do braço placebo e a interrupções de tratamento em 69,9% e 15,5% das doentes, respetivamente.

Internamentos por eventos adversos

Na população geral do estudo, 112 doentes foram internados: 63 (18,8%) doentes no braço do ribociclib e 49 (14,5%) no braço placebo, sendo a mediana da duração total do internamento por doente de 6,0 dias para ambos os braços de tratamento. Na subpopulação em IA não esteróides, não foram observadas diferenças significativas entre os braços de tratamento relativamente ao número de internamentos.

Comparação entre ribociclib + IANE + goserrelina com tamoxifeno + goserrelina

O estudo MONALEESA-7 incluiu doentes com estas características, sendo assim possível fazer-se uma comparação direta entre a PFS dos doentes tratados com ribociclib + IA + agonista LHRH e a PFS dos doentes tratados com tamoxifeno + agonista LHRH.

Na data da análise mais recente, tinham sido registados 92 eventos (37,1%) de progressão ou morte no subgrupo de doentes tratados com ribociclib + IA + goserrelina e a PFS mediana para estes doentes foi estimada em 27,5 meses (IC95%: 19,1 a Não Atingido). Para os doentes tratados com tamoxifeno + goserrelina tinham sido registados 55 (61,1%) eventos de progressão ou morte e a PFS mediana foi estimada em 11,0 meses (IC95%: 9,1 a 16,4) (Figura 10).

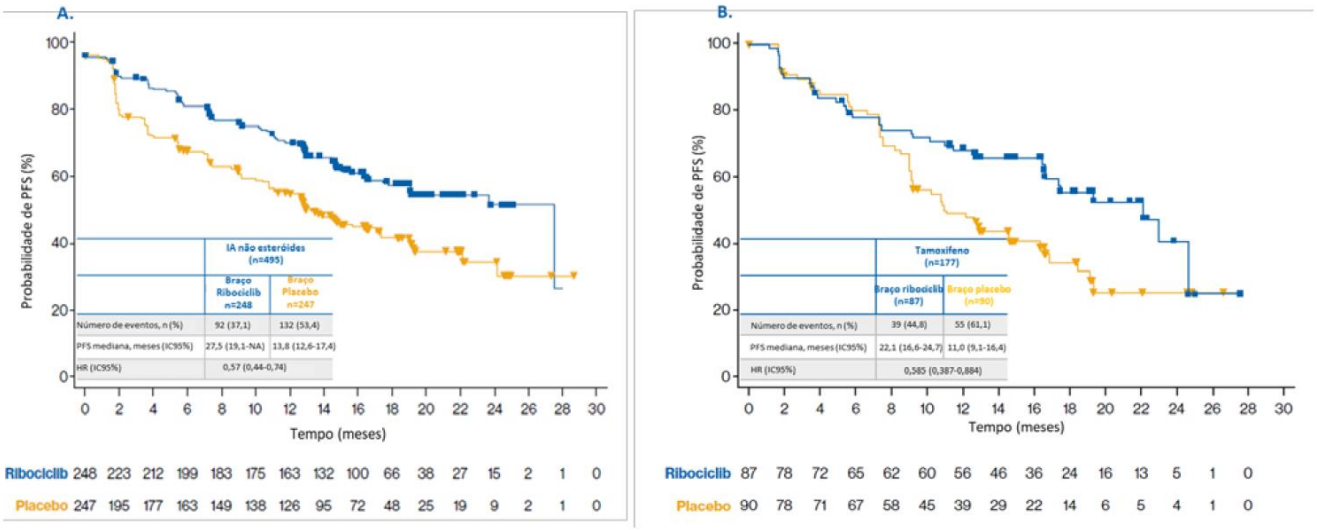

Figura 10 – PFS do estudo MONALEESA-7 de acordo com a terapêutica realizada.

Comparando os doentes com terapêutica com ribociclib + IA + goserrelina com os doentes sob tratamento com tamoxifeno + goserrelina, verificou-se que o tratamento com ribociclib + IA + goserrelina permite uma redução estatisticamente significativa do risco de progressão ou morte de 69% face ao tratamento com tamoxifeno + goserrelina (HR=0,31; IC95%: 0,21 a 0,48) e um ganho na PFS média de 16,5 meses.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência Global

No estudo MONALEESA-7, no subgrupo para os doentes tratados com um inibidor da aromatase como parceiro de terapêutica endócrina, aquando desta análise tinham ocorrido 61 mortes (24,6%) no braço ribociclib + IA e 80 mortes (32,4%) no braço placebo + IA. A OS mediana nesta subpopulação não foi atingida no braço ribociclib + IA e foi de 40,7 meses no braço placebo + IA. O tratamento com ribociclib + IA permitiu uma redução estatisticamente significativa do risco de morte de 30% face a placebo (HR=0,70; IC95%: 0,50 a 0,98).

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do ribociclib no outcome sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

No estudo MONALEESA-7, na subpopulação de doentes que receberam tratamento combinado com IA não-esteroide (n=495), a PFS mediana foi de 27,5 meses (IC95%: 19,1 meses – não alcançada) para o braço ribociclib e de 13,8 meses (IC95%: 12,6 – 17,4 meses) para o braço placebo, com uma HR de 0,57 (IC95%: 0,44 – 0,74).

No estudo MONALEESA-7, comparando os doentes com terapêutica com ribociclib + IA + goserrelina com os doentes sob tratamento com tamoxifeno + goserrelina, verificou-se que o tratamento com ribociclib + IA + goserrelina permite uma redução estatisticamente significativa do risco de progressão ou morte de 69% face ao tratamento com tamoxifeno + goserrelina (HR=0,31; IC95%: 0,21 a 0,48) e um ganho na PFS média de 16,5 meses.

Assim existe evidência de valor terapêutico acrescentado do ribociclib no outcome sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

No estudo MONALEESA-7, no que concerne às proporções de doentes que alcançaram uma resposta global e benefício clínico, estas foram superiores no grupo ribociclib comparativamente ao grupo placebo. Estes resultados foram consistentes, independentemente da terapêutica endócrina utilizada em combinação.

Assim existe evidência de valor terapêutico acrescentado do ribociclib no outcome taxa de resposta.

Duração de resposta

Assim não existem dados relativos à duração da resposta.

Qualidade de Vida

No estudo MONALEESA-7, o atraso no tempo até à deterioração definitiva em 10% da QV foi igualmente observado na subpopulação de doentes com terapêutica combinada com IA não esteróides que recebeu ribociclib, com um tempo mediano de 24,0 meses, comparativamente com 19,4 meses para as doentes que receberam placebo (HR: 0,759; IC95%: 0,561-1,028).

Assim não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do ribociclib no outcome qualidade de vida.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos por EA em 12 (4%) doentes do grupo do ribociclib e 10 (3%) doentes do grupo placebo.

Assim, existe evidência de dano adicional do ribociclib no outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

Internamento por eventos adversos

Na população geral do estudo, 112 doentes foram internados: 63 (18,8%) doentes no braço do ribociclib e 49 (14,5%) no braço placebo, sendo a mediana da duração total do internamento por doente de 6,0 dias para ambos os braços de tratamento.

Assim, não existe evidência de dano adicional do ribociclib no outcome internamento por eventos adversos.

Toxicidade ou intolerância com alteração do esquema terapêutico

Foram reportadas interrupções do tratamento com ribociclib ou com placebo em 255 (77%) doentes e 126 (38%) doentes, respetivamente, e reduções de dose em 117 (35%) doentes e 21 (6%) doentes, respetivamente, sendo as reduções de dose mais frequentemente devido a EA (104 [31%] e 17 [5%] doentes, respetivamente).

Assim, existe evidência de dano adicional do ribociclib no outcome toxicidade ou intolerância com alteração do esquema terapêutico.

Interações medicamentosas com necessidade de descontinuar outros tratamentos

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida foi classificada como sendo de qualidade moderada, para todos os outcomes, apesar do estudo MONALEESA-7 ser de qualidade moderada, uma vez que as análises adequadas para esta avaliação resultam de análise de subgrupos do estudo.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de ribociclib na indicação "*Tratamento de mulheres pré- ou peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2– negativo em associação com um inibidor da aromatase combinado com agonista da LHRH como terapêutica inicial de base endócrina".*

A evidência submetida pela empresa refere-se ao estudo MONALEESA-7 que é um Estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de ribociclib 600 mg associado a um inibidor da aromatase não esteroide ou tamoxifeno, mais goserrelina em mulheres pré ou peri-menopáusicas com um cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR+ e HER2- que não receberam terapêutica endócrina prévia. A empresa submeteu ainda uma análise de subgrupos do estudo MONALEESA-7 para responder ao PICO definido pelo INFARMED que é adequada para esta avaliação.

No estudo MONALEESA-7 o ribociclib + IA + agonista LHRH no subgrupo para os doentes tratados com um inibidor da aromatase como parceiro de terapêutica endócrina, aquando desta análise tinham ocorrido 61 mortes (24,6%) no braço ribociclib + IA e 80 mortes (32,4%) no braço placebo + IA. A OS mediana nesta subpopulação não foi atingida no braço ribociclib + IA e foi de 40,7 meses no braço placebo + IA. O tratamento com ribociclib + IA permitiu uma redução estatisticamente significativa do risco de morte de 30% face a placebo (HR=0,70; IC95%: 0,50 a 0,98).

No estudo MONALEESA-7 o ribociclib + IA + agonista LHRH apresentou valor terapêutico acrescentado na sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta, não apresenta dados ou evidência de valor terapêutico acrescentado na duração mediana da resposta e na qualidade de vida, comparativamente a IA + agonista LHRH.

No estudo MONALEESA-7 o ribociclib + IA + agonista LHRH apresentou melhoria significativa da sobrevida livre de progressão relativamente ao tamoxifeno + agonista LHRH.

No estudo MONALEESA-7 o ribociclib + IA + agonista LHRH apresentou evidência de maior dano na interrupção do estudo por eventos adversos e na toxicidade ou intolerância com alteração do esquema de tratamento. Não apresentou maior dano ou não existem dados no outcome internamentos por eventos adversos e interações medicamentosas com necessidade de descontinuar outros tratamentos.

A Comissão considera que no balanço benefício risco este é favorável à utilização do ribociclib na indicação em avaliação.

A Comissão concluiu que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado menor (dados obtidos a partir do outcome crítico sobrevida global) do ribociclib + IA + LHRH em comparação com IA + agonista LHRH ou tamoxifeno + agonista LHRH, no tratamento de mulheres pré- ou peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2– negativo como terapêutica inicial de base endócrina.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de ribociclib na indicação "*Tratamento de mulheres pré- ou peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2– negativo em associação com um inibidor da aromatase combinado com agonista da LHRH como terapêutica inicial de base endócrina".*

A Comissão concluiu que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado menor (dados obtidos a partir do outcome crítico sobrevida global) do ribociclib + IA + LHRH em comparação com IA + agonista LHRH ou tamoxifeno + agonista LHRH, no tratamento de mulheres pré- ou peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2– negativo como terapêutica inicial de base endócrina.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo MONALEESA-7 que é um Estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de ribociclib 600 mg associado a um inibidor da aromatase não esteroide ou tamoxifeno, mais goserrelina em mulheres pré ou peri-menopáusicas com um cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR+ e HER2- que não receberam terapêutica endócrina prévia. A empresa submeteu ainda uma análise de subgrupos do estudo MONALEESA-7 para responder ao PICO definido pelo INFARMED que é adequada para esta avaliação.
- No estudo MONALEESA-7 o ribociclib + IA + agonista LHRH permitiu uma redução estatisticamente significativa do risco de morte de 30% face a placebo (HR=0,70; IC95%: 0,50 a 0,98).
- No estudo MONALEESA-7 o ribociclib + IA + agonista LHRH apresentou valor terapêutico acrescentado na sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta, não apresenta dados ou evidência de valor terapêutico acrescentado na duração mediana da resposta e na qualidade de vida, comparativamente a IA + agonista LHRH.

- No estudo MONALEESA-7 o ribociclib + IA + agonista LHRH apresentou melhoria significativa da sobrevida livre de progressão relativamente ao tamoxifeno + agonista LHRH.
- No estudo MONALEESA-7 o ribociclib + IA + agonista LHRH apresentou evidência de maior dano na interrupção do estudo por eventos adversos e na toxicidade ou intolerância com alteração do esquema de tratamento. Não apresentou maior dano ou não existem dados no outcome internamentos por eventos adversos e interações medicamentosas com necessidade de descontinuar outros tratamentos.
- A Comissão considera que no balanço benefício risco este é favorável à utilização do ribociclib na indicação em avaliação.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Kisqali (ribociclib) é inferior ao custo da terapêutica com palbociclib.

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.

11. Conclusões

A Comissão concluiu que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado menor (dados obtidos a partir do outcome crítico sobrevida global) do ribociclib + IA + LHRH em comparação com IA + agonista LHRH ou tamoxifeno + agonista LHRH, no tratamento de mulheres pré- ou peri-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2– negativo como terapêutica inicial de base endócrina. O custo da terapêutica com Kiskali (ribociclib) é inferior ao custo da terapêutica com palbociclib.

12. Referências bibliográficas

Im, S.-A., et al., Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 2019.

Tripathy, D., et al., Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2018.

RORCentro. Registo Oncológico Nacional 2008. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil – EPE, 2014.

RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE,ed. Porto, 2016.