

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KISQALI (RIBOCICLIB)

Tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetores hormonais (HR) positivos, com fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) - negativo em associação com fulvestrant em mulheres que recidivaram durante tratamento (neo)adjuvante ou após terem terminado o tratamento adjuvante, ou que receberam terapêutica endócrina anterior.

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

13 MAIO 2020

Kisqali (Ribociclib)

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.º5725858

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 pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetores hormonais (HR) positivos, com fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) - negativo em associação com fulvestrant em mulheres que recidivaram durante tratamento (neo)adjuvante ou após terem terminado o tratamento adjuvante, ou que receberam terapêutica endócrina anterior.

A Comissão concluiu que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificado (dados obtidos a partir do outcome sobrevida livre de progressão) de ribociclib + fulvestrant em comparação com fulvestrant ou com um Inibidor da aromatase, no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2-negativo, que recidivaram durante tratamento (neo)adjuvante ou após terem terminado o tratamento adjuvante ou que receberam terapêutica endócrina anterior.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Kisqali (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, estadios da doença, idade, grau histológico, expressão dos recetores hormonais (de estrogénios e de progesterona) e sobreexpressão 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.

Kisqali (Ribociclib)

As mulheres com CMA apresentam elevados níveis de morbidade 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 um inibidor seletivo de CDK4/6^{10,11}, enquanto que o fulvestrant é um antagonista dos recetores do estrogénio. A associação destes dois fármacos atua em simultâneo sobre duas vias de sinalização distintas (estrogénio e CDK4/6) a fim de tentar atrasar o desenvolvimento de resistências.

Várias orientações, internacionais e nacionais (DGS) recomendam a terapêutica hormonal, de forma preferencial, nos casos de cancro da mama que expressam recetores hormonais positivos e são negativos para o HER2. As exceções a esta recomendação são os casos de crise visceral, doença rapidamente progressiva ou resistência á terapêutica hormonal, definindo-se: resistência endócrina primária, ou seja, recidiva durante os primeiros 2 anos de terapêutica endócrina adjuvante ou doença progressiva nos primeiros 6 meses da terapêutica endócrina de primeira linha para CMM, sob terapêutica endócrina; resistência endócrina secundária (adquirida), ou seja, recidiva durante a terapêutica adjuvante mas após os primeiros 2 anos, ou uma recidiva nos 12 meses após completar terapêutica endócrina adjuvante ou doença progressiva após os primeiros 6 meses da terapêutica endócrina para o CMM, durante essa terapêutica endócrina.

Nem sempre existe evidência do benefício da hormonoterapia versus quimioterapia em doentes com CMA. Na prática clínica nacional é também muitas vezes prescrita quimioterapia nestas doentes, reservando-se a hormonoterapia para doentes pouco sintomáticas, ou para aumentar os períodos sem quimioterapia.

Em segunda linha, no geral, quer nas mulheres pré-menopáusicas quer nas pós-menopáusicas, o fulvestrant é uma alternativa. No entanto, uma sequência ótima de terapêutica endócrina, após primeira linha de tratamento, não está definida. De entre as opções disponíveis incluem-se o tamoxifeno, outro Inibidor da Aromatase (IA) com um mecanismo de ação alternativo (por exemplo o exemestano), o fulvestrant e o everolimus em associação com um IA, entre outros.

Mesmo as doentes que respondem inicialmente ao tratamento com terapêutica hormonal acabam por apresentar progressão da doença, como resultado do desenvolvimento de resistência, pelo que desenvolver terapêuticas direcionadas para prevenir ou reverter a resistência hormonal é uma necessidade.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Câncer da mama localmente avançado ou metastático HR+ e HER2- com tratamento hormonal prévio em mulheres pós-menopáusicas	Ribociclib + Fulvestrant	– Fulvestrant – Inibidor da aromatase não prescrito antes

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-3 ⁽¹⁾

Estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do ribociclib em associação com fulvestrant em mulheres pós-menopáusicas com CM avançado RH+ HER2-.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Os critérios de elegibilidade do estudo incluíram mulheres pós-menopáusicas e homens com CM avançado RH+ e HER2- histológica e citologicamente confirmado; Diagnosticados com CM avançado *de novo*, sem TE prévia no *setting* avançado; Refratários >12 meses após término de terapêutica (neo)adjuvante, sem TE prévia no *setting* avançado; Refratários durante ou <12 meses após término de terapêutica (neo)adjuvante, sem TE prévia no *setting* avançado; Refratários >12 meses após término de terapêutica (neo)adjuvante, com uma linha de TE prévia no *setting* avançado; Diagnosticados com CM avançado, com uma linha de TE prévia no *setting* avançado.

Os doentes deveriam ter pelo menos uma lesão mensurável pelos critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) ou uma lesão óssea predominantemente lítica. Foram apenas incluídos doentes com um *performance status* de 0 ou 1, de acordo com os critérios *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Por outro lado, foram excluídos doentes que tivessem recebido QT para doença avançada, fulvestrant ou um inibidor CDK4/6; CM inflamatório; Doença visceral sintomática; Contra-indicação para TE, de acordo com os investigadores; Arritmias cardíacas clinicamente significativas ou doença cardíaca não controlada, incluindo um intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca >450 ms.

Desenho do estudo

A figura 1 mostra o desenho do estudo.

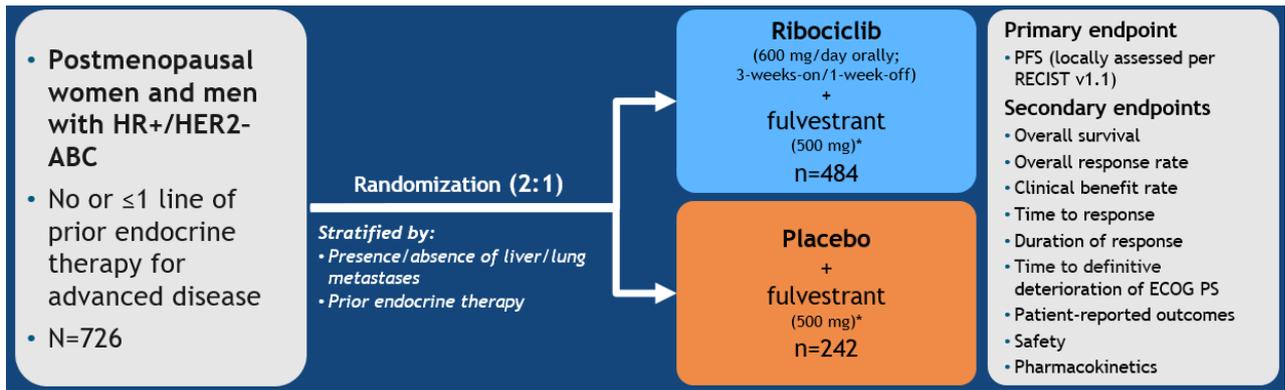


Figura 1 – Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para tratamento com ribociclib (600mg/dia *per os*, três semanas sob tratamento e uma fora de tratamento) + fulvestrant (500mg intramuscular, no dia 1 de cada ciclo de 28 dias, com uma dose adicional no dia 15 do 1º ciclo) ou placebo + fulvestrant.

A aleatorização foi feita com base na presença ou ausência de metástases pulmonares ou hepáticas e no estado quanto a TE anteriores (doentes naïve ou doentes com até uma linha prévia de TE no *setting* avançado).

Outcomes de eficácia

O indicador primário de eficácia foi a PFS, por avaliação local. A PFS foi igualmente avaliada por um comité central numa amostra aleatória de doentes.

Os indicadores secundários incluíram a sobrevivência global (OS), taxa de resposta global (ORR), taxa de benefício clínico (CBR). Foram ainda avaliados resultados reportados pelos doentes (PRO), nomeadamente a QV, através do questionário EORTC QLQ-C30, a intensidade da dor, avaliada pelo questionário BPI-FSF e uma avaliação de cinco domínios de QV com base na escala visual analógica (EVA) do questionário EQ-5D-5L.

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 364 eventos de PFS para

Kisqali (Ribociclib)

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.

A análise da OS foi planeada para a altura da análise preliminar da PFS e no fim do seguimento.

Fluxo de doentes

A figura 2 mostra o fluxo de doentes no estudo.

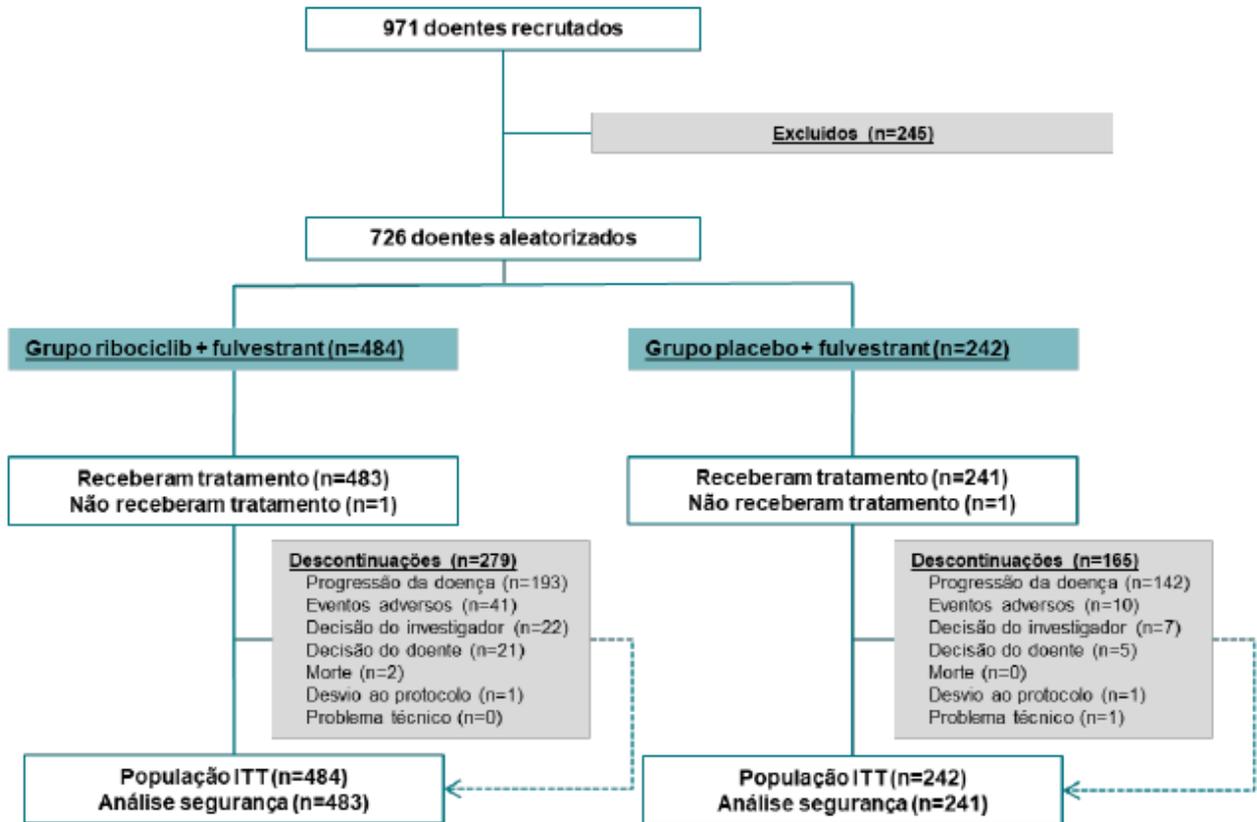


Figura 2 – Fluxo de doentes no estudo

Características basais

A tabela 4 mostra as características demográficas dos doentes no estudo

Tabela 4 – Características demográficas e clínicas das doentes

Kisqali (Ribociclib)

Característica, n (%)	Ribociclib + fulvestrant (n=484)	Placebo + fulvestrant (n=242)
Sexo		
Feminino	484 (100)	242 (100)
Idade, anos		
Mediana	63,0	63,0
Intervalo	31 a 89	34 a 86
Raça		
Branca	406 (83,9)	213 (88,0)
Asiática	45 (9,3)	18 (7,4)
Americana nativa	5 (1,0)	1 (0,4)
Negra	3 (0,6)	2 (0,8)
Desconhecido	15 (3,1)	5 (2,1)
Outra	10 (2,1)	3 (1,2)
PS ECOG		
0	310 (64,0)	158 (65,3)
1	173 (35,7)	83 (34,3)
Desconhecido	1 (0,2)	1 (0,4)
Estadio da doença à entrada		
II	2 (0,4)	0 (0,0)
III	4 (0,8)	2 (0,8)
IV	478 (98,8)	239 (98,8)
Desconhecido	0 (0,0)	1 (0,4)
Estadio RH		
RE+	481 (99,4)	241 (99,6)
RP+	353 (72,9)	167 (69,0)
DFI, meses*		
<i>De novo</i>	97 (20,0)	42 (17,4)
<i>Não de novo</i>	387 (80,0)	199 (82,2)
≤12 meses	22 (4,5)	9 (3,7)
>12 meses	365 (75,4)	190 (78,5)
Desconhecido	0 (0,0)	1 (0,4)
Utilização prévia de TE		
<i>Naïve</i>	238 (49,2)	129 (53,3)
Até uma linha prévia	236 (48,8)	109 (45,0)
Setting da TE prévia		
(Neo)adjuvante	289 (59,7)	142 (58,7)
Avançado	110 (22,7)	40 (16,5)
QT prévia		
Adjuvante	209 (43,2)	101 (41,7)
Neoadjuvante	65 (13,4)	30 (12,4)
Número de locais metastizados		
0	2 (0,4)	0 (0,0)
1	151 (31,2)	73 (30,2)
2	156 (32,2)	76 (31,4)
3	114 (23,6)	48 (19,8)
4	38 (7,9)	34 (14,0)
≥5	23 (4,8)	10 (4,1)
Desconhecido	0 (0,0)	1 (0,4)
Locais de metástases		
Ósseas	367 (75,8)	180 (74,4)
Apenas ósseas	103 (21,3)	51 (21,1)
Viscerais	293 (60,5)	146 (60,3)
Pulmão	146 (30,2)	72 (29,8)
Fígado	134 (27,7)	63 (26,0)
Pulmão ou fígado	242 (50,0)	121 (50,0)
SNC	6 (1,2)	2 (0,8)
Outro	102 (21,1)	51 (21,1)
Nódulos linfáticos	199 (41,1)	115 (47,5)
Tecidos moles	23 (4,8)	14 (5,8)
Pele	20 (4,1)	8 (3,3)
Mama	4 (0,8)	1 (0,4)
Nenhum	2 (0,4)	0 (0,0)
Desconhecido	0 (0,0)	1 (0,4)

DFI: intervalo livre de doença; PS ECOG: performance status pelos critérios Eastern Cooperative Oncology Group; QT: quimioterapia; RE: receptores de estrogénios; RP: receptores de progesterona; SNC: sistema nervoso central; * *de novo* inclui doentes sem recorrência/progressão ou com a primeira recorrência/progressão até 90 dias após o diagnóstico, sem medicação prévia; †: catorze doentes não foram incluídos devido a ausência de dados ou não cumprirem os critérios necessários.

Kisqali (Ribociclib)

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 210 eventos de PFS no braço tratado com ribociclib e 174 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 20,5 meses (intervalo de confiança a 95% [IC95%]: 18,5 a 23,5 meses) e 12,8 meses (IC95%: 10,9 a 16,3 meses), respetivamente, resultando numa redução de 41% no risco de progressão ou morte com o tratamento com ribociclib (razão de risco (HR) = 0,593 [IC95%: 0,480 a 0,732]; valor-p<0,001) (Figura 3)

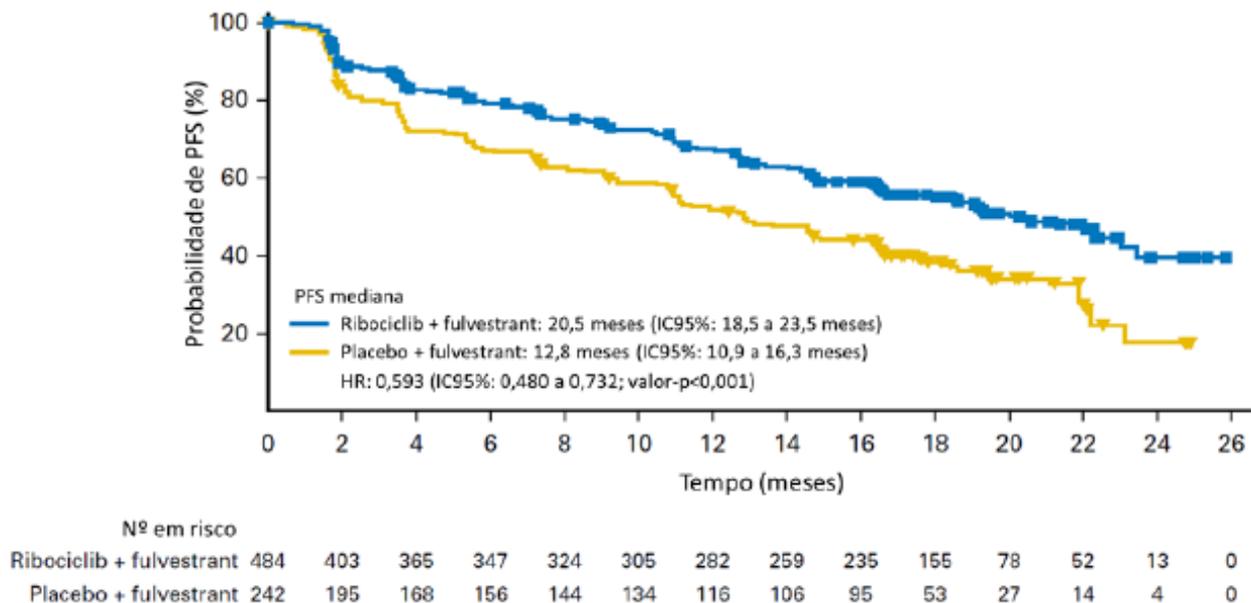


Figura 3 - Sobrevivência livre de progressão no estudo

A análise central da PFS corroborou estes resultados, tendo sido estimado igualmente um benefício considerável para o tratamento com ribociclib + fulvestrant face a placebo + fulvestrant, com um HR de 0,492 (IC95%: 0,435 a 0,703).

Análises exploratórias demonstraram um efeito consistente do tratamento em todos os subgrupos analisados, com exceção dos doentes asiáticos, sendo que este resultado, devido à reduzida dimensão deste grupo, deve ser avaliado com cuidado (Figura 4).

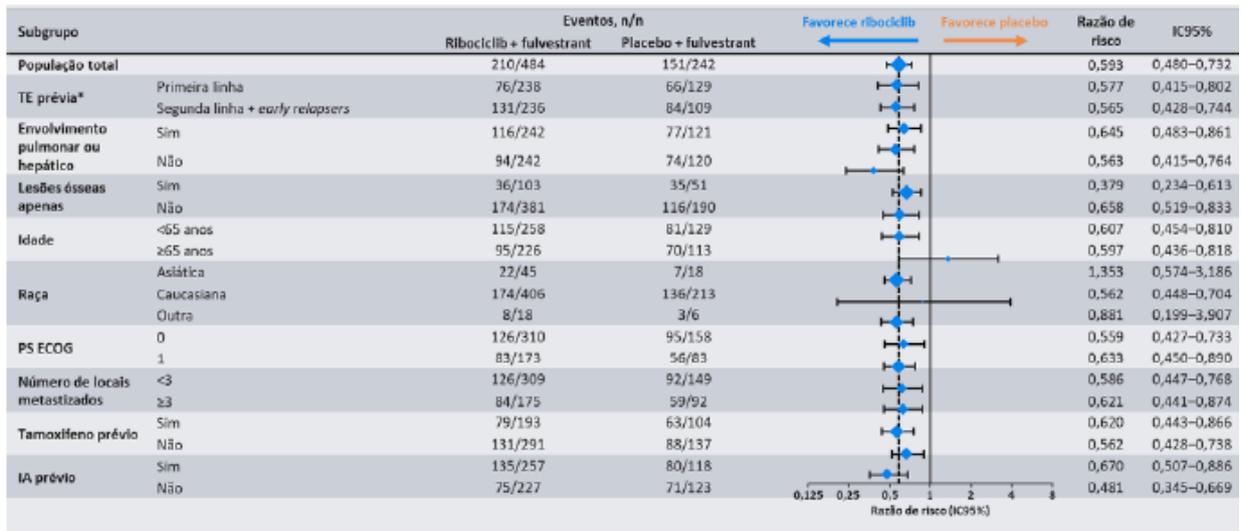


Figura 4 – Análise de subgrupos da PFS no estudo

Deve destacar-se que para os doentes com até uma linha prévia de TE em *setting* avançado o HR estimado foi de 0,565 (IC95%: 0,428 a 0,744; valor-p<0,001), representando uma redução de 44% no risco de progressão ou morte com o tratamento com ribociclib + fulvestrant, face a placebo + fulvestrant. As PFS medianas estimadas neste subgrupo de doentes foram de 14,6 e 9,1 meses, respetivamente (Figura 5).

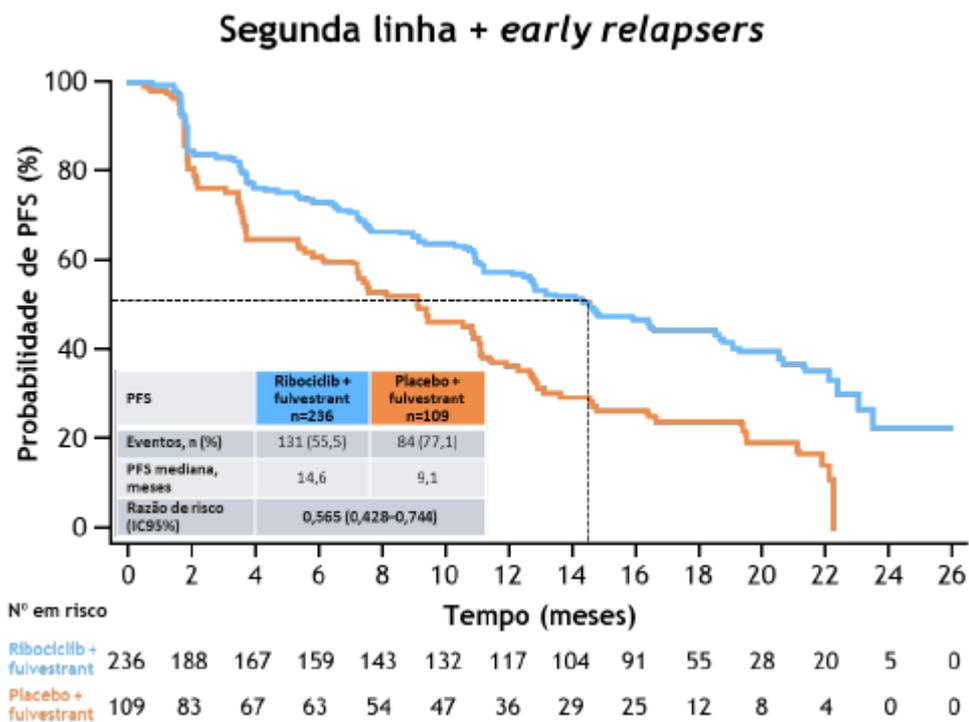


Figura 5 – PFS nos doentes com uma linha de terapêutica prévia.

Kisqali (Ribociclib)

Sobrevivência Global (OS)

Quanto à OS, aquando desta primeira análise, os dados ainda se encontravam bastante imaturos. Ocorreram 70 mortes (14,5%) no braço ribociclib e 50 (20,7%) no braço placebo, sendo que os resultados não cruzaram o limiar de O'Brien-Fleming, não permitindo análises robustas. Contudo, os dados preliminares demonstraram já um benefício estatisticamente significativo na OS do tratamento com ribociclib + fulvestrant, por comparação com placebo + fulvestrant, com uma redução no risco de morte de 33% (HR=0,67; IC95%: 0,46 a 0,96; valor-p=0,015) (Figura 6).

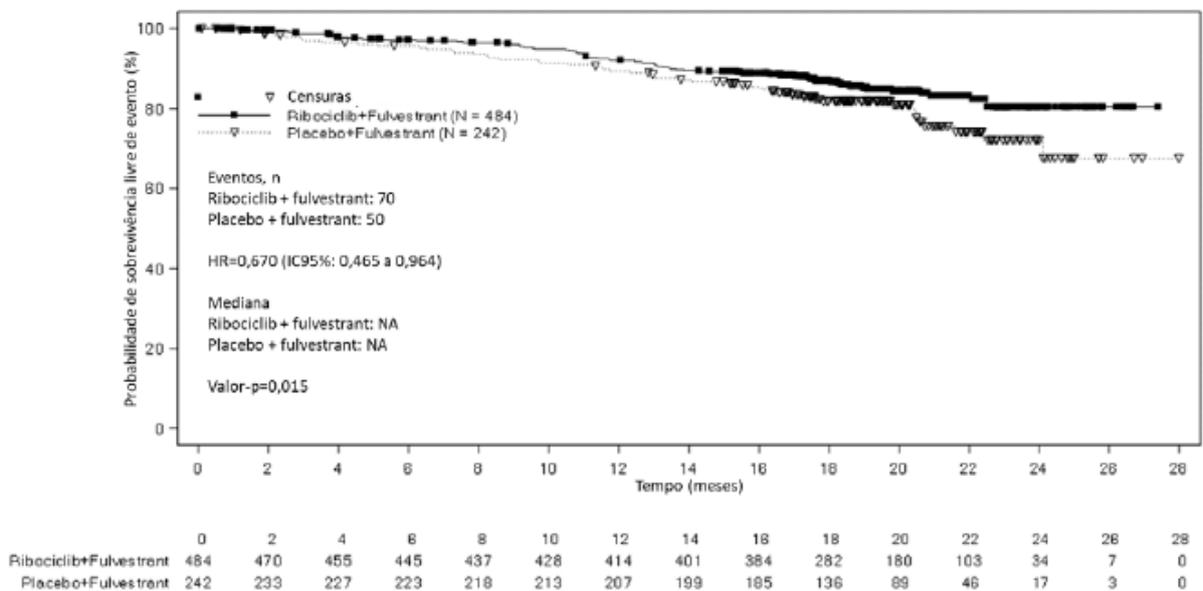


Figura 6 – Análise da OS na população global do estudo.

As figuras 7 e 8 mostram a OS nos subgrupos de doentes com recidiva durante ou nos 12 meses após completar a terapêutica endócrina e nos doentes com uma terapêutica endócrina para o CM.

Kisqali (Ribociclib)

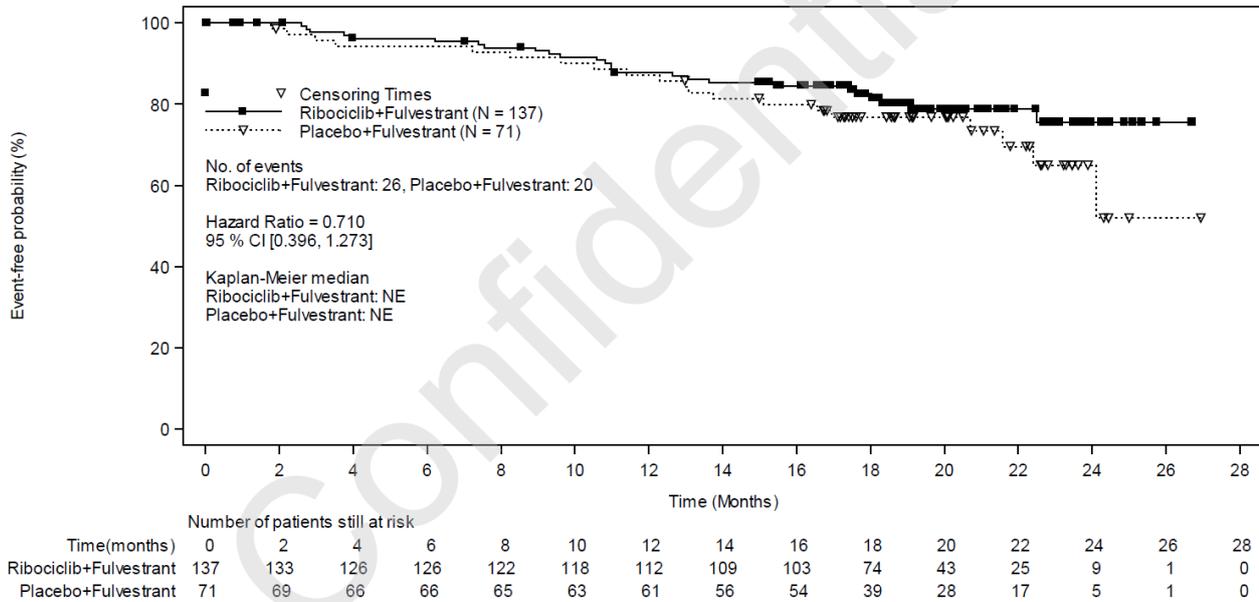


Figura 7 - OS no subgrupo de doentes com recidiva durante ou nos 12 meses após completar a terapêutica endócrina.

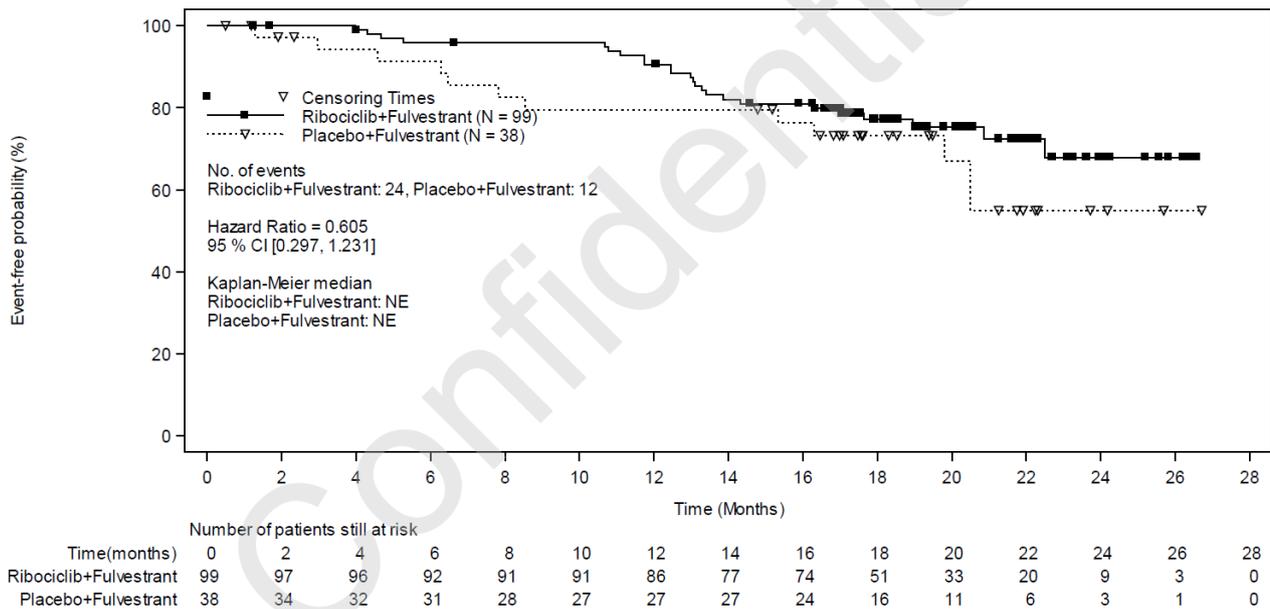


Figura 8 – OS no subgrupo de doentes com uma terapêutica endócrina prévia

Taxa de Resposta

No que concerne às taxas de resposta, o tratamento com ribociclib demonstrou ser estatisticamente superior a placebo: A ORR foi de 32,4% (IC95%: 28,3% a 36,6%) no braço tratado com ribociclib + fulvestrant e de 21,5% (IC95%: 16,3% a 26,7%) no braço placebo + fulvestrant (valor-p<0,001); A CBR foi de 70,2% (IC95%: 66,2% a

Kisqali (Ribociclib)

74,3%) no braço ribociclib + fulvestrant e 62,8% (IC95%: 56,7% a 68,9%) no braço placebo + fulvestrant (valor- $p=0,02$).

O tempo mediano até resposta e a duração mediana de resposta para os doentes com resposta completa ou parcial não foram atingidos em nenhum dos braços do estudo.

Qualidade de Vida

Não existiram diferenças estatisticamente significativas nas avaliações efetuadas de qualidade de vida no estudo.

Outcomes de segurança

Taxa de eventos adversos

Os eventos adversos (EA) de qualquer grau mais comuns, reportados em 30% ou mais dos doentes em qualquer um dos braços foram neutropenia, náusea e fadiga. Os EA de grau 3 mais comuns, reportados em 10% ou mais em qualquer um dos braços foram neutropenia e leucopenia. O único EA de grau 4 reportado em 5% ou mais de doentes foi a neutropenia. A neutropenia febril foi reportada em 1,0% dos doentes tratados com ribociclib + fulvestrant e 0,0% dos doentes tratados com placebo + fulvestrant.

A tabela 5 mostra os resumos dos eventos adversos no estudo.

Tabela 5 – Resumo dos eventos adversos mais comuns na população global do estudo

Kisqali (Ribociclib)

EA, n (%)	Ribociclib + fulvestrant (n=483)			Placebo + fulvestrant (n=241)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
Neutropenia*	336 (69,6)	225 (46,6)	33 (6,8)	5 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Náuseas	219 (45,3)	7 (1,4)	0 (0,0)	68 (28,2)	2 (0,8)	0 (0,0)
Fadiga	152 (31,5)	8 (1,7)	0 (0,0)	80 (33,2)	1 (0,4)	0 (0,0)
Diarreia	140 (29,0)	3 (0,6)	0 (0,0)	49 (20,3)	2 (0,8)	0 (0,0)
Leucopenia†	137 (28,4)	65 (13,5)	3 (0,6)	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vômitos	129 (26,7)	7 (1,4)	0 (0,0)	31 (12,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipação	120 (24,8)	4 (0,8)	0 (0,0)	28 (11,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Artralgia	116 (24,0)	3 (0,6)	0 (0,0)	64 (26,6)	1 (0,4)	0 (0,0)
Tosse	105 (21,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cefaleias	104 (21,5)	4 (0,8)	0 (0,0)	49 (20,3)	1 (0,4)	0 (0,0)
Prurido	96 (19,9)	1 (0,2)	0 (0,0)	16 (6,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alopecia	90 (18,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erupção cutânea	89 (18,4)	2 (0,4)	0 (0,0)	14 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lombalgia	85 (17,6)	8 (1,7)	0 (0,0)	42 (17,4)	2 (0,8)	0 (0,0)
Anemia‡	83 (17,2)	15 (3,1)	0 (0,0)	13 (5,4)	5 (2,1)	0 (0,0)
Diminuição do apetite	78 (16,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	31 (12,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dor nas extremidades	66 (13,7)	3 (0,6)	0 (0,0)	39 (16,2)	2 (0,8)	0 (0,0)
Afrontamentos	64 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	41 (17,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

EA: evento adverso; * inclui neutropenia, baixa contagem de neutrófilos, neutropenia febril e sepsis neutropénica; † inclui leucopenia, baixa contagem de leucócitos, linfopenia e baixa contagem de linfócitos; ‡ inclui anemia, baixos níveis de hemoglobina e baixa contagem de eritrócitos

Taxa de eventos adversos graves

Ocorreram EA graves em 138 doentes (28,6%) do braço ribociclib + fulvestrant e 40 doentes (16,6%) dos doentes do braço placebo + fulvestrant, dos quais 54 (11,2%) e seis (2,5%) foram considerados como relacionados com o tratamento.

Interrupção do estudo por eventos adversos

A descontinuação do tratamento devido a EA ocorreu em 41 doentes (8,5%) tratados com ribociclib + fulvestrant e 10 doentes (4,1%) tratados com placebo + fulvestrant.

Interrupção temporária ou redução da dose do tratamento por eventos adversos

Foram registadas reduções de dose em 183 doentes (37,9%) do braço ribociclib + fulvestrant e em 10 doentes (4,1%) do braço placebo + fulvestrant, das quais 160 (33,1%) e oito (3,3%), respetivamente, ocorreram devido a EA.

Comparação indireta do ribociclib + fulvestrant

Utilizando os dados do estudo MONALEESA-3, foi realizada uma comparação indireta (ITC) entre o tratamento com ribociclib + fulvestrant e outros agentes terapêuticos utilizados na mesma indicação.

Esta ITC baseou-se numa revisão orientada da literatura e teve como objetivo estimar a diferença de efeito dos diferentes tratamentos na PFS dos doentes

Todas as ITC foram calculadas utilizando uma abordagem frequencista (método de Butcher). Uma vez que a análise dos resíduos de Schoenfeld sugere que o pressuposto do risco proporcional não é violado em qualquer das comparações da rede, a utilização das HR como base para as comparações indiretas foi considerada apropriada. Para comparações envolvendo mais de um estudo, foram realizadas estimativas agregadas das HR, recorrendo a meta-análises de efeitos fixos ou aleatórios.

A análise para os doentes com até uma terapêutica prévia permite ir ao encontro da proposta inicial de avaliação da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) do INFARMED, na qual foi identificado como comparador um “IA não prescrito antes”, além do fulvestrant.

Nesta análise, foram seleccionados apenas ensaios clínicos que incluíssem mulheres pós-menopáusicas com CM avançado RH+ com pelo menos uma linha terapêutica prévia no *setting* avançado ou que incluíssem doentes refratários durante ou até 12 meses após término de terapêutica (neo)adjuvante, sem TE prévia no *setting* avançado (*early relapsers*).

A Tabela 6 apresenta os estudos incluídos na análise para a subpopulação de segunda linha do estudo MONALEESA-3.

Tabela 6 - Estudos incluídos na análise para a subpopulação de segunda linha do estudo MONALEESA-3

Estudo	Braço estudo		HR (IC95%) PFS
	Experimental	Controlo	
MONALEESA-3	Ribociclib + Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 500 mg	0,57 (0,35 a 0,91)
Trial 0021	Fulvestrant 500 mg	IA	0,92 (0,74 a 1,14)
CONFIRM	Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 250 mg	0,80 (0,68 a 0,94)
SoFEA	Fulvestrant 250 mg	Exemestano	0,95 (0,79 a 1,14)
EFFECT	Fulvestrant 250 mg	Exemestano	0,96 (0,82 a 1,13)
BOLERO-2	Everolimus + Exemestano	Exemestano	0,45 (0,38 a 0,54)
TAMRAD	Everolimus + Exemestano	Tamoxifeno	0,54 (0,36 a 0,81)

HR: razão de risco; IA: inibidor da aromatase; IC95%: intervalo de confiança a 95%; PFS: sobrevivência livre de progressão

Kisqali (Ribociclib)

Estes estudos permitiram estabelecer uma rede entre os diversos tratamentos, de forma a possibilitar uma estimativa do seu efeito relativo (Figura 9).

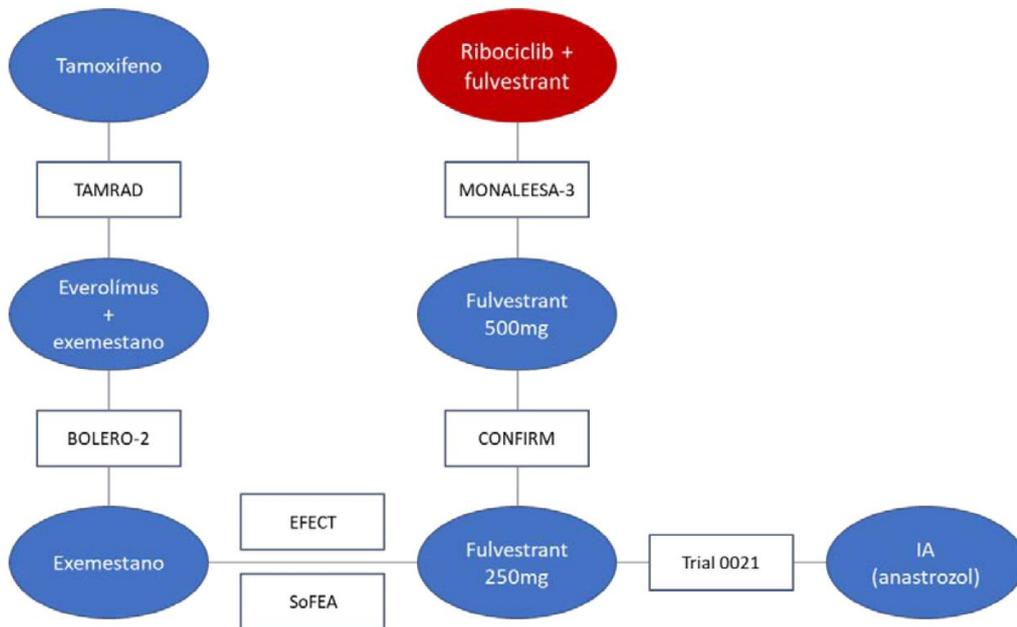


Figura 9 – Rede formada na ITC

A Tabela 7 apresenta os resultados da ITC, utilizando o ribociclib + fulvestrant 500 mg como referência e apresentando o HR da PFS de cada uma das intervenções face a esta referência.

Tabela 7 – Resultados da PFS na ITC face ao ribociclib + fulvestrant 500 mg

Comparador	HR (IC95%) PFS
Ribociclib + Fulvestrant 500 mg	1,00 (Referência)
Fulvestrant 500 mg	1,77 (1,10 a 2,85)
Inibidor da aromatase	2,40 (1,39 a 4,16)
Exemestano	2,31 (1,38 a 3,88)
Everolímus + Exemestano	1,04 (0,60 a 1,80)
Tamoxifeno	1,93 (0,97 a 3,81)

Comparando a PFS obtida com o tratamento com um IA (comparador definido na proposta da CATS) com a obtida com a associação de ribociclib + fulvestrant 500 mg obteve-se um HR de 2,40 (IC95%: 1,39 a 4,16).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência Global

No estudo MONALEESA-3, quanto à OS, aquando desta primeira análise, os dados ainda se encontravam bastante imaturos. Ocorreram 70 mortes (14,5%) no braço ribociclib e 50 (20,7%) no braço placebo, sendo que os resultados não cruzaram o limiar de O'Brien-Fleming, não permitindo análises robustas. Contudo, os dados preliminares demonstraram já um benefício estatisticamente significativo na OS do tratamento com ribociclib + fulvestrant, por comparação com placebo + fulvestrant, com uma redução no risco de morte de 33% (HR=0,67; IC95%: 0,46 a 0,96; valor-p=0,015). Os dados ainda imaturos do subgrupo de doentes submetidos a terapêutica endócrina prévia sugerem a manutenção do efeito favorável ao ribociclib + fulvestrant, no entanto não são estatisticamente significativos. Assim, não existem dados maturos para avaliar o valor terapêutico acrescentado do ribociclib + fulvestrant.

Sobrevivência livre de progressão

No estudo MONALEESA-3, para os doentes com até uma linha prévia de TE em *setting* avançado o HR estimado foi de 0,565 (IC95%: 0,428 a 0,744; valor-p<0,001), representando uma redução de 44% no risco de progressão ou morte com o tratamento com ribociclib + fulvestrant, face a placebo + fulvestrant. As PFS medianas estimadas neste subgrupo de doentes foram de 14,6 e 9,1 meses, respetivamente. Na comparação indireta efetuada a PFS obtida com o tratamento com um IA com a obtida com a associação de ribociclib + fulvestrant 500 mg obteve-se um HR de 2,40 (IC95%: 1,39 a 4,16). Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do ribociclib no *outcome* sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

Não existem dados disponíveis da taxa de resposta para avaliação da subpopulação de interesse nesta avaliação.

Duração de resposta

Não existem dados relativos à duração da resposta.

Qualidade de Vida

No estudo MONALEESA-3, não existiram diferenças estatisticamente significativas na qualidade de vida. Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do ribociclib no *outcome* qualidade de vida.

Kisqali (Ribociclib)

Interrupção do tratamento por eventos adversos

A descontinuação do tratamento devido a EA ocorreu em 41 doentes (8,5%) tratados com ribociclib + fulvestrant e 10 doentes (4,1%) tratados com placebo + fulvestrant. Assim, existe evidência de dano adicional do ribociclib no outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

Internamento por eventos adversos

Não existem dados para avaliar este outcome.

Toxicidade ou intolerância com alteração do esquema terapêutico

Foram registadas reduções de dose em 183 doentes (37,9%) do braço ribociclib + fulvestrant e em 10 doentes (4,1%) do braço placebo + fulvestrant, das quais 160 (33,1%) e oito (3,3%), respetivamente, ocorreram devido a EA. 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-3 ser de qualidade moderada, uma vez que as análises adequadas para esta avaliação resultam de análise de subgrupos do estudo e comparações indiretas envolvendo subgrupos de doentes.

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 pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com HR+, HER2-, em associação com fulvestrant: em mulheres que recidivaram durante tratamento (neo)adjuvante ou após terem terminado o tratamento adjuvante; em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior”.

A evidência submetida pela empresa refere-se ao estudo MONALEESA-3 estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do ribociclib em associação com fulvestrant em mulheres pós-menopáusicas com CM avançado RH+ HER2-, sendo utilizados dados do subgrupo de doentes submetidos a terapêutica prévia. A empresa submeteu ainda uma comparação indireta do ribociclib + fulvestrant com os inibidores da aromatase em doentes com realização de terapêutica endócrina prévia para responder ao PICO definido pelo INFARMED.

No estudo MONALEESA-3 o ribociclib + fulvestrant nas doentes com terapêutica endócrina prévia apresentou valor terapêutico acrescentado na sobrevida livre de progressão, não apresenta dados ou evidência de valor terapêutico acrescentado na sobrevida global, taxa de resposta, duração mediana da resposta e na qualidade de vida.

Na comparação indireta o ribociclib + fulvestrant apresentou melhoria significativa da sobrevida livre de progressão relativamente aos inibidores da aromatase.

No estudo MONALEESA-3 o ribociclib + fulvestrant 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.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de ribociclib na indicação “Tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com HR+, HER2-, em associação com fulvestrant: em mulheres que recidivaram durante tratamento (neo)adjuvante ou após terem terminado o tratamento adjuvante; em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior”.

A Comissão concluiu que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificado (dados obtidos a partir do outcome sobrevida livre de progressão) do ribociclib + fulvestrant em comparação com fulvestrant ou um IA, no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2- negativo, que recidivaram durante tratamento (neo)adjuvante ou após terem terminado o tratamento adjuvante ou que receberam terapêutica endócrina anterior.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo MONALEESA-3 estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do ribociclib em associação com fulvestrant em mulheres pós-menopáusicas com CM avançado RH+ HER2-, sendo utilizados dados do subgrupo de doentes submetidos a terapêutica prévia. A empresa submeteu ainda uma comparação indireta do ribociclib + fulvestrant com os inibidores da aromatase em doentes com realização de terapêutica endócrina prévia para responder ao PICO definido pelo INFARMED.
- No estudo MONALEESA-3 o ribociclib + fulvestrant nas doentes com terapêutica endócrina prévia apresentou valor terapêutico acrescentado na sobrevida livre de progressão, não apresenta dados ou evidência de valor terapêutico acrescentado na sobrevida global, taxa de resposta, duração mediana da resposta e na qualidade de vida.
- Na comparação indireta o ribociclib + fulvestrant apresentou melhoria significativa da sobrevida livre de progressão relativamente aos inibidores da aromatase.
- No estudo MONALEESA-3 o ribociclib + fulvestrant 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 Executiva da CATS concluiu que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificado (dados obtidos a partir do outcome sobrevida livre de progressão) do ribociclib + fulvestrant em comparação com fulvestrant ou um IA, no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HR positivos, HER2– negativo, que recidivaram durante tratamento (neo)adjuvante ou após terem terminado o tratamento adjuvante ou que receberam terapêutica endócrina anterior. O custo da terapêutica com Kisqali (ribociclib) é inferior ao custo da terapêutica com palbociclib.

12. Referências bibliográficas

Slamon, D.J., et al., Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of Clinical Oncology*, 2018; p. JCO. 2018.78. 9909.

Hortobagyi G et al, Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N ENGL J MED* 375;18.

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.