

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

DCI – **palbociclib**

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5696778	Ibrance	Embalagem contendo 21 cápsulas a 75 mg	Pfizer Europe MA EEIG
5696778	Ibrance	Embalagem contendo 21 cápsulas a 100 mg	Pfizer Europe MA EEIG
5696778	Ibrance	Embalagem contendo 21 cápsulas a 125 mg	Pfizer Europe MA EEIG

**Data de autorização:** 07/03/2019

**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:** tratamento de cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) e negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) localmente avançado ou metastático:

- em associação com um inibidor da aromatase;
- em associação com fulvestrant em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior.

Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser associada a um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante.

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

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – tratamento de cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) e negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) localmente avançado ou metastático:

- em associação com um inibidor da aromatase;
- em associação com fulvestrant em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior

(Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser associada a um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante)

Com exclusão dos doentes com as seguintes características:

- Mulheres peri ou pré-menopausa sem tratamento hormonal prévio no contexto de doença avançada;
- Mulheres peri ou pré-menopausa com tratamento prévio com um inibidor da aromatase com progressão apenas após 12 meses do termino do tratamento;
- Mulheres com tratamento prévio para a doença avançada com progressão apenas após 12 meses do tratamento.

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

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

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Ibrance (palbociclib) deu prova de valor terapêutico acrescentado (VTA) face à alternativa comparadora.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Ibrance (palbociclib) 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 FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Palbociclib é um inibidor reversível, altamente seletivo das cinases dependentes da ciclina (CDK) 4 e 6. A ciclina D1 e as CDK4/6 estão a jusante de múltiplas vias de sinalização que levam à proliferação celular.</p> <p>Através da inibição das CDK4/6, o palbociclib reduziu a proliferação celular bloqueando a progressão da célula da fase G1 para a fase S do ciclo celular.</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>	<p>Mulheres sem terapêutica prévia: inibidor da aromatase ± agonista LH-RH</p> <p>Mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior: fulvestrant / inibidor da aromatase não administrado anteriormente / tamoxifeno ± agonista LH-RH</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>No contexto da avaliação farmacoterapêutica das indicações terapêuticas constantes do RCM do medicamento, foi concluído que:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– existe indicação de valor terapêutico acrescentado major do palbociclib, em associação com letrozole, no tratamento do cancro da mama positivo para HR e negativo para o HER2 localmente avançado e ou metastático, nas mulheres num estadio ECOG 0 a 2 pós-menopausa sem realização de terapêutica prévia para a doença avançada.</li><li>– existe indicação de valor terapêutico acrescentado major do palbociclib, em associação com fulvestrant, no tratamento do cancro da mama positivo para HR e negativo para o HER2 localmente avançado e ou metastático, nas mulheres num estadio ECOG 0 ou 1, com progressão sob terapêutica endócrina prévia ou nos 12 meses após o termino da terapêutica para a doença avançada.</li></ul> <p>A utilização de palbociclib no tratamento do cancro da mama positivo para HR e negativo para o HER2 localmente avançado e ou metastático é restringida nas seguintes subpopulações de doentes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Mulheres peri ou pré-menopausa sem tratamento hormonal prévio no contexto de doença avançada;</li></ul>

- Mulheres peri ou pré-menopausa com tratamento prévio com um inibidor da aromatase com progressão apenas após 12 meses do termino do tratamento;
- Mulheres com tratamento prévio para a doença avançada com progressão apenas após 12 meses do tratamento.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Estudo PALOMA-2, de fase 3, duplamente cego, randomizado, que avaliou o efeito do palbociclib associado a letrozol em doentes pós-menopáusicas com cancro da mama avançado ou metastático com RH+ HER2-, que não tinham sido submetidas a tratamento prévio para a doença avançada. No estudo PALOMA-2 a PFS foi de 24,8 meses (IC 95% de 22,1 a não estimado) no grupo do palbociclib + letrozol e 14,5 meses (IC 95% de 12,9 a 17,1 meses) no grupo do letrozol, com um HR de 0,58 (IC 95% 0,46 a 0,72,  $p < 0,001$ ).
- No Estudo PALOMA-2 por outcomes de eficácia existe uma melhoria significativa da sobrevida livre de doença com o palbociclib associado a letrozol, não existindo benefício ou evidência de vantagem da utilização de palbociclib nos outcomes sobrevida global, taxa de resposta objetiva, duração mediana da resposta ou qualidade de vida.
- Estudo PALOMA-3, de fase 3, duplamente cego, randomizado, que avaliou o efeito do palbociclib associado a fulvestrant em doentes com cancro da mama avançado ou metastático com RH+ HER2-, estadio ECOG 0 ou 1, submetidas a tratamento endócrina prévia para a doença avançada, com progressão até aos 12 meses após a terapêutica. No estudo PALOMA-3 PFS foi de 9,5 meses (IC 95% de 9,2 a 11,0 meses) no grupo do palbociclib + fulvestrant e 4,6 meses (IC 95% de 3,5 a 5,6 meses) no grupo do fulvestrant, com um HR de 0,46 (IC 95% 0,36 a 0,59,  $p < 0,001$ ).
- No estudo PALOMA-3 por outcomes de eficácia existe uma melhoria significativa, com o palbociclib associado a fulvestrant, da sobrevida livre de doença, da taxa de resposta objetiva e da qualidade de vida, não existindo benefício ou evidência de vantagem da utilização de palbociclib nos outcomes sobrevida global, e duração mediana da resposta.
- Não existem dados disponíveis em mulheres peri ou pré-menopausa sem tratamento hormonal prévio no contexto de doença avançada ou com tratamento prévio com um inibidor da aromatase sem progressão após 12 meses.
- Existe um aumento do dano associado ao palbociclib na taxa de eventos adversos, principalmente nos eventos adversos hematológicos graves ou não graves. A foi considerado, contudo, que estes eventos adversos foram manuseáveis durante os estudos através de ajustes das doses e das tomas de palbociclib.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mulheres sem terapêutica prévia: palbociclib + letrozol vs letrozol</li> <li>– Mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior: palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant</li> </ul>
<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
2. Finn R, Martin M, Rugo H, et al. Palbociclib and Letrozol in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 vol: 375 (20) pp: 1925-1936
3. Verma S, Bartlett C, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *The Oncologist*. 2016 vol: 21 (10) pp: 1165-1175
4. Cristofanilli M, Turner N, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *The Lancet Oncology*. 2016 vol: 17 (4) pp: 425-439
5. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of Oncology*. 2016 vol: 27 (6) pp: 1047-1054
6. André MR, Amaral S, Mayer A, Miranda A; ROR SUL Working Group. Breast cancer patients survival and associated factors: reported outcomes from the Southern Cancer Registry in Portugal. *Acta Med Port*. 2014;27(3):325-30.
7. Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozol versus letrozol alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):25-35.
8. RORCentro. Registo Oncológico Nacional 2008. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil – EPE, 2014.
9. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE,ed. Porto, 2016.
10. ROR Sul. Registo Oncológico Nacional 2009. Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil - EPE. Lisboa, 2015.