

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VERZENIOS (ABEMACICLIB)

Tratamento de mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado com recetor hormonal (HR) positivo e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2-) negativo, em combinação com fulvestrant em mulheres que receberam anteriormente uma terapêutica endócrina.

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

30/12/2019

Verzenios (abemaciclib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 30/12/2019

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Abemaciclib

Nome do medicamento: Verzenios

Apresentação(ões):

14 comprimido revestido por película, 50 mg, nº registo: 5759907

56 comprimido revestido por película, 50 mg, nº registo 5760608

14 comprimido revestido por película, 100 mg, nº registo 5759915

56 comprimido revestido por película, 100 mg, nº registo 5760616

14 comprimido revestido por película, 150 mg, nº registo 5759923

56 comprimido revestido por película, 150 mg, nº registo 5760632

Titular da AIM: Lilly Nederland, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Verzenios (abemaciclib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado com recetor hormonal (HR) positivo e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2-) negativo:

- em combinação com um inibidor da aromatase como terapêutica endócrina inicial;
- em combinação com fulvestrant em mulheres que receberam anteriormente uma terapêutica endócrina;

No caso de mulheres pré- ou perimenopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH).

Verzenios (abemaciclib)

Face aos comparadores Inibidores da Aromatase e Fluvestrant, a avaliação farmacoterapêutica resultou em indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável, e em comparabilidade face ao comparador palbociclib + fluvestrant, no tratamento em combinação com fulvestrant de mulheres pós-menopausa com cancro da mama metastático ou localmente avançado HR positivo e HER2- que receberam anteriormente uma terapêutica endócrina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Verzenios (abemaciclib) 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 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.

Verzenios (abemaciclib)

O cancro da mama avançado (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.

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 abemaciclib é um potente e seletivo inibidor das cinases dependentes da ciclina 4 e 6 (CDK4 e CDK6) e é muito ativo contra a ciclina D1/CDK4 em ensaios enzimáticos. O abemaciclib evita a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), bloqueando a progressão do ciclo celular da G1 para a fase-S da divisão celular, levando à supressão do crescimento do tumor. Em linhas celulares de cancro da mama positivas ao recetor de estrogénio, a inibição alvo obtida com abemaciclib evitou o rebound da fosforilação do Rb resultando em senescência celular e apoptose.

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: 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): 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

Verzenios (abemaciclib)

exemestano), o fulvestrant e o everolimus em associação com um IA, entre outros. Em Portugal o everolimus não está participado pelo SNS.

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.

Dada a natureza incurável do CMA, o tratamento tem como objetivo o controlo dos sintomas manter ou melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência. A seleção do tratamento deve ter em conta vários fatores, nomeadamente: características biológicas do tumor (como a expressão RH e HER2), terapêuticas prévias e as suas toxicidades, intervalo livre de doença, extensão da doença, a idade fisiológica da doente, estado geral e co-morbilidades, estado menopáusico, necessidade de rápido controlo da doença/sintomas.

O 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. 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.

O palbociclib, em associação com fulvestrant, é indicado 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.

Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado HR positivo e HER2- com tratamento hormonal prévio	Abemaciclib + Fulvestrant	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor da aromatase não prescrito anteriormente • Fulvestrant • Palbociclib + fulvestrant

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>A dose recomendada de abemaciclib é de 150 mg, duas vezes por dia, quando utilizada em combinação com a terapêutica endócrina.</p> <p>O abemaciclib deve ser tomado concomitantemente, enquanto o doente obtiver benefício clínico da terapêutica ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável.</p> <p>O fulvestrant é administrado por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, e uma vez por mês daí em diante .</p>
	Medicamento comparador	<p>Letrozol, comprimidos revestidos por película, dose de 2,5 mg</p> <p>Exemestano, comprimidos revestidos, 25 mg</p> <p>Anastrozol, comprimidos revestidos por película, dose de 1 mg</p> <p>Fulvestrant, Solução injetável, 250mg/5ml, dose total 500mg.</p> <p>Palbociclib, cápsula, dose de 125mg.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não se aplica
	Medicamento comparador	Não se aplica.

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

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>	
Sobrevivência Global	crítico
Sobrevivência Livre de Progressão	importante
Duração mediana da resposta	importante
Avaliação da qualidade de vida	crítico
<i>Medidas de Segurança</i>	
Nº de eventos adversos	importante
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	crítico
Toxicidade ou intolerância com alteração do esquema de tratamento	crítico
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	crítico

3. Descrição dos estudos avaliados

Estudos incluídos na análise

Estudo MONARCH 2 ⁽¹⁾

Estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, de fulvestrant (FUL) mais abemaciclib (ABE) com fulvestrant e placebo (PBO) em mulheres com cancro da mama recorrente de forma locorregional ou metastático HR+ e HER2- que não tenham recebido previamente terapêutica endócrina.

Critérios de inclusão e exclusão

As mulheres elegíveis tinham uma idade ≥ 18 anos com diagnóstico de cancro da mama HR+, HER2-, que era recorrente de forma locorregional (não responsivo a terapêutica curativa) ou doença metastática. Além disso, as doentes têm de ter satisfeito um dos seguintes critérios:

- Recidiva com evidência radiológica de progressão durante o tratamento com uma terapêutica endócrina (neo)adjuvante ou adjuvante (sem terapêutica endócrina subsequente após progressão);
- Recidiva com evidência radiológica de progressão em ≤ 1 ano desde a conclusão da terapêutica endócrina adjuvante (sem terapêutica endócrina subsequente após progressão);
- Recidiva com evidência radiológica de progressão mais do que 1 ano desde a conclusão da terapêutica endócrina adjuvante e, subsequentemente, recidiva com evidência radiológica de progressão após tratamento com um antiestrogénios ou um inibidor da aromatase, como terapêutica endócrina de primeira linha, em caso de doença metastática (as doentes podem não ter recebido mais do que 1 linha de terapêutica endócrina ou qualquer quimioterapia anterior para a doença metastática);
- Manifestação *de novo* com doença metastática e depois recidiva com evidência radiológica de progressão, após tratamento com um antiestrogénios ou um inibidor da aromatase, como terapêutica endócrina de primeira linha (as doentes podem não ter recebido mais do que 1 linha de terapêutica endócrina ou qualquer quimioterapia anterior para a doença metastática).

Verzenios (abemaciclib)

As doentes foram excluídas, em caso de crise visceral, disseminação linfangítica ou carcinomatose leptomeníngea.

Desenho do estudo

A figura 1 mostra o desenho do estudo.

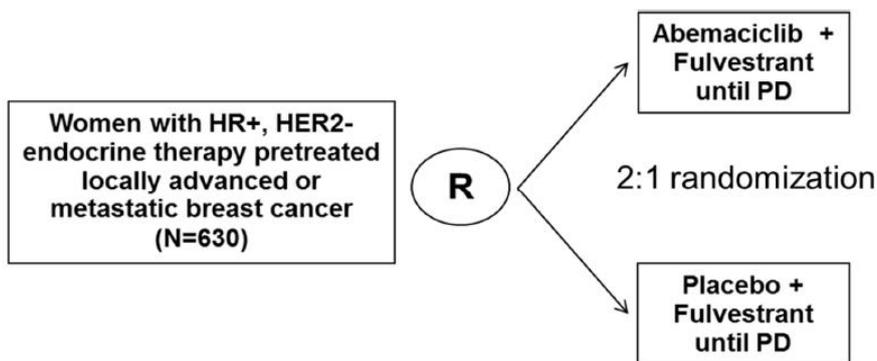


Figura 1 – Desenho do estudo

A aleatorização foi estratificada por: natureza da doença (metástases apenas ósseas vs. outra) e sensibilidade à terapêutica endócrina (resistência primária vs secundária).

As doentes foram aleatorizadas numa proporção de 2:1 razão de 2:1, as doentes que cumpriam todos os critérios de inclusão para receberem: ABE ou PBO 150 mg por via oral, duas vezes por dia, durante cada ciclo de 28 dias (posologia contínua) mais FUL 500 mg por via intramuscular nos Dias 1 e 15 do Ciclo 1, e depois no Dia 1 dos ciclos subsequentes (a cada 28 dias).

Outcomes de eficácia

O objetivo primário do estudo MONARCH 2 foi comparar o ABE-FUL a PBO-FUL, em relação à PFS, em mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado com HR+ e HER2-.

Os *outcomes* secundários foram a sobrevivência global (OS); a taxa de OS ao 1º, 2º e 3º ano; a taxa de resposta objetiva; duração da resposta objetiva; taxa de controlo da doença; qualidade de vida por escala validada.

Outcomes de segurança

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

Verzenios (abemaciclib)

Análise estatística

O estudo foi concebido para demonstrar a superioridade do ABE em relação ao PBO no que diz respeito à PFS. O plano original de MONARCH 2 era contar com a participação de 2 grupos estratificados de doentes, de acordo com a terapêutica endócrina anterior: terapêutica endócrina prévia (EP) e terapêutica endócrina *naïve* (EN)*, subsequentemente excluídas do estudo. A participação foi encerrada quando aproximadamente 450 doentes da terapêutica endócrina prévia foram aleatorizadas para uma dose inicial de 150 mg, duas vezes por dia.

As análises da eficácia basearam-se no conjunto de análise ITT. A população incluída no estudo ou população ITT incluiu todas as doentes aleatorizadas para o tratamento do estudo. As análises da segurança e da exposição foram efetuadas na população aleatorizada e tratada (RT), definida como todas as doentes aleatorizadas que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo ou FUL em ocultação. Todas as doentes tratadas na população de segurança que concluíram a avaliação inicial seguida por, pelo menos, 1 avaliação pós-inicial foram incluídas na análise dos resultados finais clínicos.

Verzenio (abemaciclib)

Fluxo de doentes

A figura 2 mostra o fluxo de doentes no estudo.

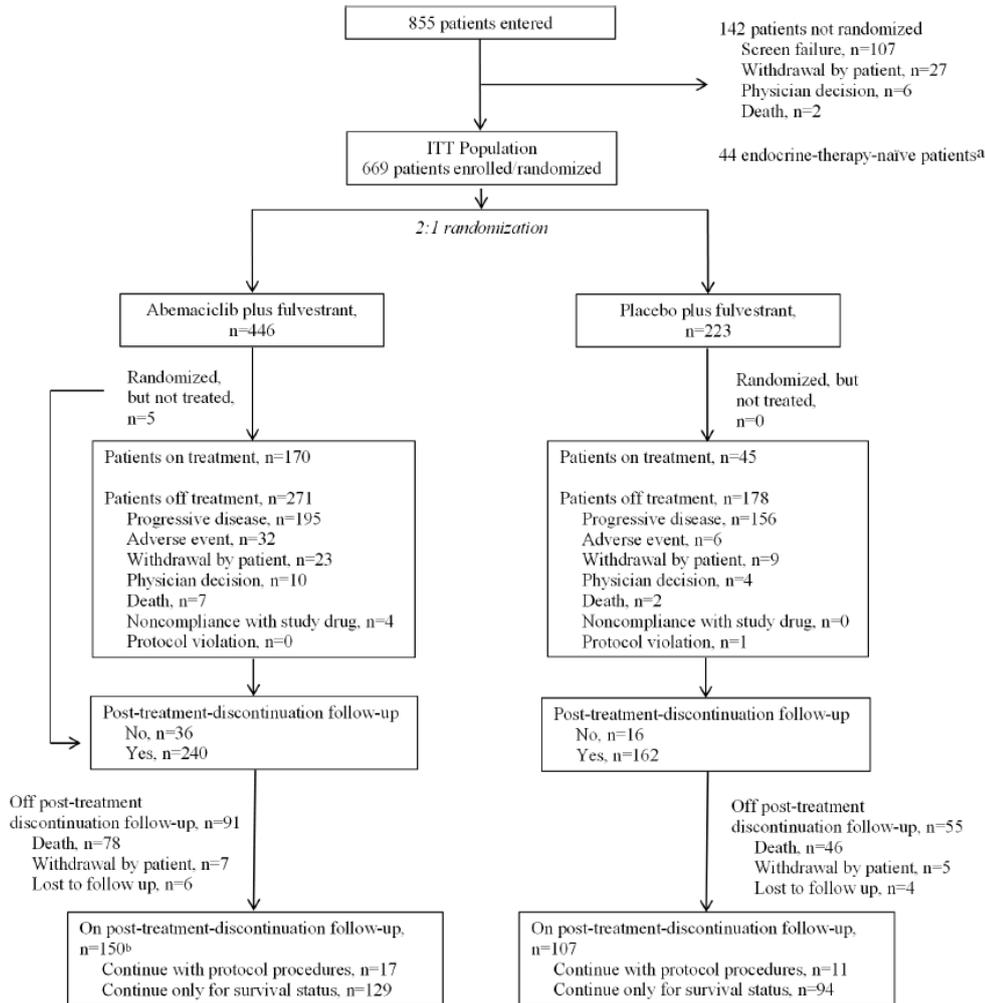


Figura 2 – Fluxo de doentes no estudo

Um total de 669 doentes foi aleatorizado/incluído na população ITT, incluindo 5 doentes no braço ABE-FUL que não receberam o tratamento do estudo. Aquando da análise primária de PFS (*cut-off* a 14 de fevereiro de 2017), 271 doentes (60,8%) no braço ABE-FUL e 178 doentes (79,8%) no braço PBO-FUL tinham descontinuado o tratamento. A maioria das doentes tinha descontinuado devido a doença progressiva. As restantes 170 (38,1%) doentes ABE-FUL e as 45 (20,2%) doentes PBO-FUL ainda estavam a receber tratamento aquando da análise primária.

Verzenios (abemaciclib)

Características basais

A tabela 4 mostra as características demográficas dos doentes no estudo

Tabela 4 – Características demográficas das doentes

Parâmetro demográfico	Abemaciclib N = 446	Placebo N = 223	Abemaciclib N = 669
Sexo, n (%)	446	223	669
Feminino	446 (100,0)	223 (100,0)	669 (100,0)
Idade (anos), n	446	223	669
Média (DP)	59,3 (11,2)	61,1 (11,7)	59,9 (11,4)
Mediana (mínimo, máximo)	59,0 (32,0; 91,0)	62,0 (32,0; 87,0)	60,0 (32,0; 91,0)
Grupo etário agrupado, n (%)	446	223	669
Idade <65	291 (65,3)	133 (59,6)	424 (63,4)
Idade ≥65 a <75 anos	114 (25,6)	60 (26,9)	174 (26,0)
Idade ≥75 a <85 anos	38 (8,5)	28 (12,6)	66 (9,9)
Idade ≥85 anos	3 (0,7)	2 (0,9)	5 (0,8)
Raça, n (%)	446	223	669
Caucasiana	237 (53,1)	136 (61,0)	373 (55,8)
Asiática	149 (33,4)	65 (29,1)	214 (32,0)
Índia americana ou nativa do Alasca	18 (4,0)	8 (3,6)	26 (3,9)
Negra ou afro-americana	9 (2,0)	5 (2,2)	14 (2,1)
Em falta ^a	33 (7,4)	9 (4,0)	42 (6,3)
Etnia, n (%)	443	223	669
Não hispânica ou latina	303 (68,4)	162 (72,6)	465 (69,8)
Não notificada	83 (18,7)	36 (16,1)	119 (17,9)
Hispânica ou latina	57 (12,9)	25 (11,2)	82 (12,3)
Região, n (%)			
Europa	179 (40,1)	100 (44,8)	279 (41,7)
Ásia	147 (33,0)	65 (29,1)	212 (31,7)
América do Norte	120 (26,9)	58 (26,0)	178 (26,6)
Estado de desempenho ECOG			
0	264 (59,2)	136 (61,0)	400 (59,8)
1	176 (39,5)	87 (39,0)	263 (39,3)
2	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Em falta	5 (1,1)	0	5 (0,7)
Estado menopáusico			
Pós-menopáusico	371 (83,2)	180 (80,7)	551 (82,4)
Natural	297 (66,6)	148 (66,4)	445 (66,5)
Cirúrgico	74 (16,6)	32 (14,3)	106 (15,8)
Pré ou perimenopáusico (supressão ovariana)	72 (16,1)	42 (18,8)	114 (17,0)
Em falta	3 (0,7)	1 (0,4)	4 (0,6)

ECOG = Grupo Oncológico Corporativo de Leste; máx. = máximo; mín. = mínimo; N = número de doentes na população; n = número de doentes na categoria (numerador para cálculos percentuais); DP = desvio padrão.

Verzenio (abemaciclib)

A tabela 5 mostra as características demográficas dos doentes no estudo

Tabela 5 – Características da doença no início do estudo

Características da doença	Abemaciclib N = 446	Placebo N = 223	Abemaciclib N = 669
Características da doença pré-tratamento			
Duração da doença (meses), n ^a	433	221	654
Média (SD)	77,8 (68,7)	81,5 (72,6)	79,0 (70,0)
Mediana (Q1-Q3)	61,3 (27,3; 109,3)	59,8 (27,1; 110,0)	61,0 (27,1; 109,5)
Mín., máx.	0,4; 447,4	1,5; 354,7	0,4; 447,4
Diagnósticos patológicos iniciais, n (%)			
Carcinoma da mama ductal	306 (68,6)	160 (71,7)	466 (69,7)
Carcinoma da mama lobular	58 (13,0)	17 (7,6)	75 (11,2)
Outro ^b	69 (15,5)	44 (19,7)	113 (16,9)
Em falta	13 (2,9)	2 (0,9)	15 (2,2)
Diagnósticos iniciais do estágio da doença, n (%)			
Estádio 0	5 (1,1)	1 (0,4)	6 (0,9)
Estádio I	52 (11,6)	24 (10,8)	76 (11,3)
Estádio II	167 (37,5)	94 (42,1)	261 (39,0)
Estádio III	113 (25,4)	51 (22,9)	164 (24,5)
Estádio IV	86 (19,3)	45 (20,2)	131 (19,6)
Em falta	23 (5,2)	8 (3,6)	31 (4,6)
Diagnóstico inicial do grau histopatológico, n (%)			
GX	95 (21,3)	49 (22,0)	144 (21,5)
G1	38 (8,5)	19 (8,5)	57 (8,5)
G2	188 (42,2)	94 (42,2)	282 (42,2)
G3	100 (22,4)	53 (23,8)	153 (22,9)
Em falta	25 (5,6)	8 (3,6)	33 (4,9)
Estádio da doença aquando da entrada no estudo, n (%) ^c			
Localmente avançado recorrente	16 (3,6)	2 (0,9)	18 (2,7)
Metastático	427 (95,7)	221 (99,1)	648 (96,9)
Desconhecido	3 (0,7)	0	3 (0,4)

G1 = baixo grau histológico combinado (favorável); G2 = grau histológico combinado intermédio (moderadamente favorável); G3 = alto grau histológico combinado (desfavorável); GX = grau que não pode ser avaliado; máx. = máximo; mín. = mínimo; N = número de doentes na população; n = número de doentes na categoria (numerador para cálculos percentuais); Q1-Q3 = intervalo interquartil; DP = desvio padrão.

^a Duração da doença é o período de tempo decorrido desde a data do diagnóstico inicial até à data da aleatorização.

Verzenios (abemaciclib)

A tabela 6 mostra as terapêuticas prévias para o cancro da mama das doentes do estudo

Tabela 6 – Terapêuticas prévias para o cancro da mama das doentes do estudo

Terapêutica anterior	Abemaciclib N = 446 n (%)	Placebo N = 223 n (%)	Total N = 669 n (%)
Terapêutica anticancerígena anterior			
Terapêutica sistémica	438 (98,2)	220 (98,7)	658 (98,4)
Procedimento cirúrgico	369 (82,7)	194 (87,0)	563 (84,2)
Radioterapia	305 (68,4)	147 (65,9)	452 (67,6)
Procedimento cirúrgico: intenção			
Intenção curativa	331 (74,2)	175 (78,5)	506 (75,6)
Intensão paliativa	66 (14,8)	36 (16,1)	102 (15,2)
Radioterapia: razão			
Neoadjuvante	13 (2,9)	2 (0,9)	15 (2,2)
Adjuvante	226 (50,7)	125 (56,1)	351 (52,5)
Neoadjuvante mais adjuvante	0	2 (0,9)	2 (0,3)
Avançada ou metastática	100 (22,4)	36 (16,1)	136 (20,3)
Terapêutica sistémica: razão e tipo			
Neoadjuvante	86 (19,3)	47 (21,1)	133 (19,9)
Quimioterapia	75 (16,8)	40 (17,9)	115 (17,2)
Endócrina	26 (5,8)	11 (4,9)	37 (5,5)
Outro	4 (0,9)	1 (0,4)	5 (0,7)
Direcionada	0	2 (0,9)	2 (0,3)
Adjuvante	338 (75,8)	176 (78,9)	514 (76,8)
Quimioterapia	209 (46,9)	103 (46,2)	312 (46,6)
Endócrina	323 (72,4)	170 (76,2)	493 (73,7)
Outra	2 (0,4)	0	2 (0,3)
Direcionada	4 (0,9)	0	4 (0,6)
Localmente avançada/metastática	173 (38,8)	88 (39,5)	261 (39,0)
Quimioterapia	3 (0,7)	4 (1,8)	7 (1,0)
Endócrina	173 (38,8)	86 (38,6)	259 (38,7)
Outro	12 (2,7)	7 (3,1)	19 (2,8)
Direcionada	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Terapêutica sistémica: número de regimes em caso de doença localmente avançada/metastática			
Global			
1	170 (38,1)	86 (38,6)	256 (38,3)
2	3 (0,7)	2 (0,9)	5 (0,7)
Quimioterapia			
1	3 (0,7)	4 (1,8)	7 (1,0)
Endócrina			
1	172 (38,6)	86 (38,6)	258 (38,6)
2	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Outra			
1	12 (2,7)	7 (3,1)	19 (2,8)
Direcionada			
1	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)

N = número de doentes na população ITT; n = número de doentes na categoria especificada.

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

Outcomes de eficácia

Sobrevivência Livre de Progressão

ABE-FUL demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS determinada pela avaliação do investigador (mediana de 7,2 meses), comparativamente a PBO-FUL: 16,44 meses *versus* 9,27 meses (HR = 0,553 [IC a 95%: 0,449; 0,681], $p < 0,001$) (Figura 3).

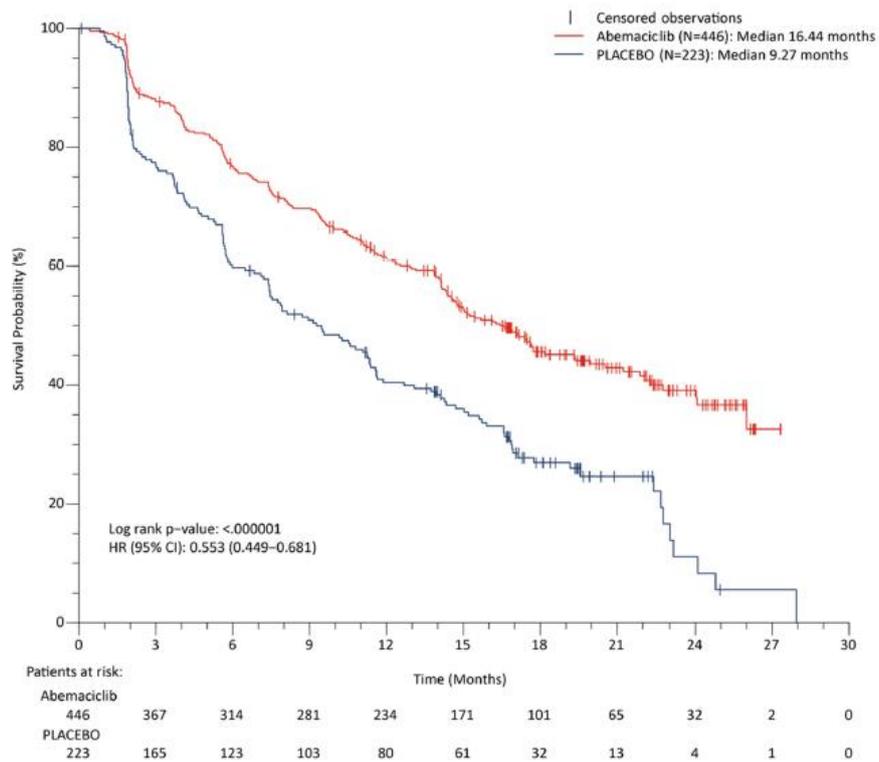


Figura 3 - Sobrevivência livre de progressão no estudo

Os resultados da PFS mantiveram-se em todos os subgrupos (Figura 4).

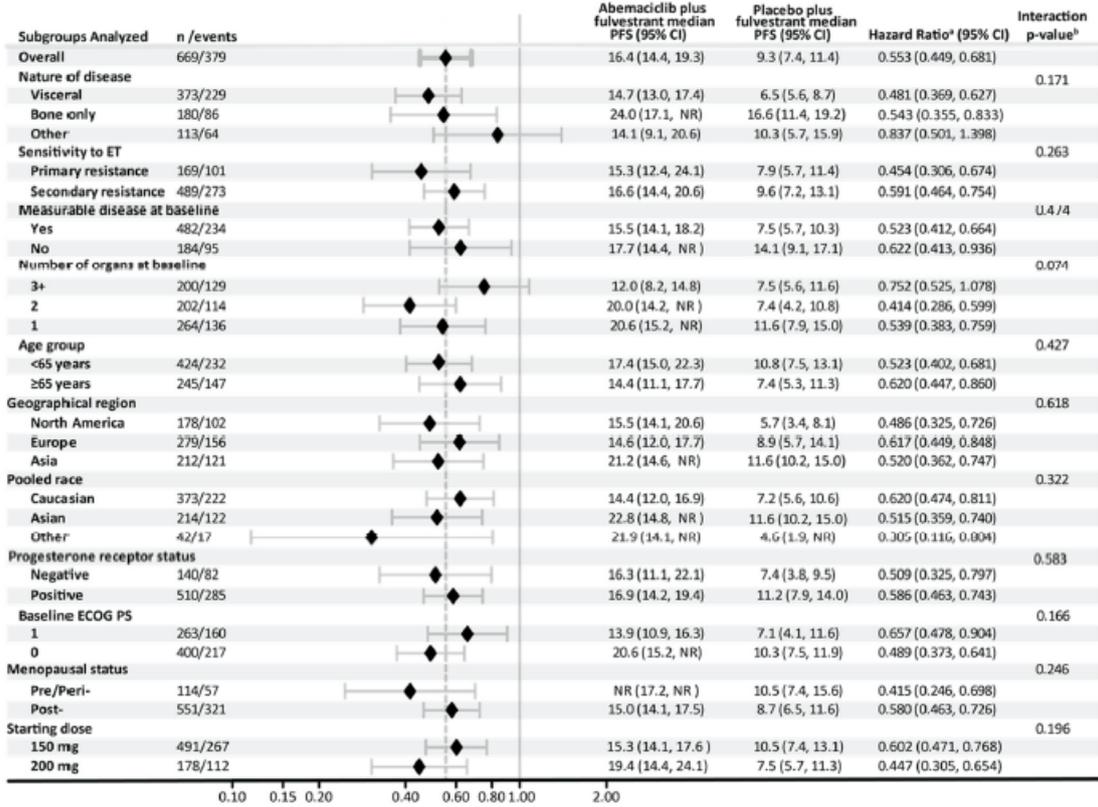


Figura 4 – Análise de subgrupos da PFS no estudo

Sobrevivência Global (OS)

Aquando do *cut-off*, os dados de sobrevivência global ainda eram imaturos, com 85 (19,1%) acontecimentos (mortes) no braço ABE-FUL e 48 (21,5%) no braço PBO-FUL (HR = 0,864 [IC a 95%: 0,598; 1,221] (Figura 5).

Verzenios (abemaciclib)

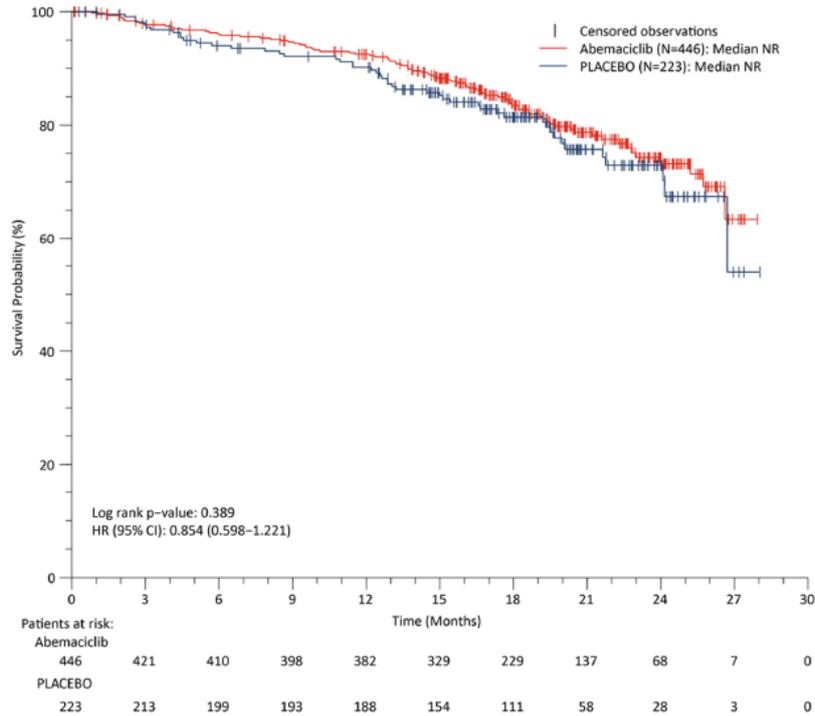


Figura 5 – Análise da OS no estudo na altura do cut-off.

Taxa de Resposta

Na população ITT (N = 669), a ORR (CR + PR) foi significativamente mais elevada no braço ABE-FUL do que no braço PBO-FUL: 157 doentes (35,2%) (ABE-FUL; IC a 95%: 30,8; 39,6) versus 36 doentes (16,1%) (PBO-FUL; IC a 95%: 11,3; 21,0; OR = 2,82, p<0,001(Tabela 7).

Tabela 7 – Respostas objetivas do estudo

Melhor resposta global ^a	ABE + FUL N = 446		PBO + FUL (N = 223)		Diferença	Rácio de probabilidades	Valor p ^c
	n (%)	IC a 95% ^b	n (%)	IC a 95% ^b			
População ITT							
Resposta completa (CR)	14 (3,1)	1,5; 4,8	1 (0,4)	-0,4; 1,3			
Resposta parcial (PR)	143 (32,1)	27,7; 36,4	35 (15,7)	10,9; 20,5			
Doença estável (SD)	213 (47,8)	43,1; 52,4	133 (59,6)	53,2; 66,1			
≥6 meses	165 (37,0)	32,5; 41,5	89 (39,9)	33,5; 46,3			
Doença progressiva	40 (9,0)	6,3; 11,6	45 (20,2)	14,9; 25,4			
Não avaliável ^d	36 (8,1)	5,5; 10,6	9 (4,0)	1,5; 6,6			
Taxa de resposta objetiva (CR + PR)	157 (35,2)	30,8; 39,6	36 (16,1)	11,3; 21,0	19,1	2,82	<0,001
Taxa de controlo da doença (CR + PR + SD)	370 (83,0)	79,5; 86,4	169 (75,8)	70,2; 81,4	7,2	1,56	0,025
Taxa de benefício clínico (CR + PR + SD ≥6 meses)	322 (72,2)	68,0; 76,4	125 (56,1)	49,5; 62,6	16,1	2,04	<0,001
Doença mensurável							
	(N = 318)		(N = 164)				
Resposta completa (CR)	11 (3,5)	1,5; 5,5	0 (0,0)	NA			
Resposta parcial (PR)	142 (44,7)	39,2; 50,1	35 (21,3)	15,1; 27,6			
Doença estável (SD)	109 (34,3)	29,1; 39,5	84 (51,2)	43,6; 58,9			
≥6 meses	80 (25,2)	20,4; 29,9	50 (30,5)	23,4; 37,5			
Doença progressiva (PD)	32 (10,1)	6,8; 13,4	38 (23,2)	16,7; 29,6			
PD objetiva	32 (10,1)	6,8; 13,4	38 (23,2)	16,7; 29,6			
Não avaliável ^d	24 (7,5)	4,6; 10,5	7 (4,3)	1,2; 7,4			
Taxa de resposta objetiva (CR + PR)	153 (48,1)	42,6; 53,6	35 (21,3)	15,1; 27,6	26,8	3,42	<0,001
Taxa de controlo da doença (CR + PR + SD)	262 (82,4)	78,2; 86,6	119 (72,6)	65,7; 79,4	9,8	1,77	0,012
Taxa de benefício clínico (CR + PR + SD ≥6 meses)	233 (73,3)	68,4; 78,1	85 (51,8)	44,2; 59,5	21,5	2,55	<0,001

IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; sistema de resposta interativa via web (WRS); N = número de doentes na população; n = número de doentes; NA = não aplicável; PD = doença progressiva; PR = resposta parcial; RECIST = Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos; SD = Doença estável.

^a Usando RECIST, versão 1.1.

^b Os IC foram baseados em aproximação normal.

^c O valor p foi calculado pelo teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado pelos grupos de aleatorização: sensibilidade à terapêutica endócrina do WRS e natureza da doença do WRS. Em caso de um valor p ser "NA", não foram feitas computações, porque havia menos de 2 níveis completos nos dados.

^d Doentes sem uma avaliação adequada do tumor antes dos +30 dias da descontinuação do tratamento ou a iniciar uma nova terapêutica anticancerígena.

Verzenios (abemaciclib)

Duração da Resposta

Das 157 doentes no braço ABE-FUL com uma resposta completa ou resposta parcial, como avaliado pelo investigador, foram observados 49 acontecimentos de progressão e 3 mortes. A duração mediana da resposta no braço ABE-FUL do estudo não foi atingida (NR; IC a 95%: 18,05; NR), aquando da análise, com 90 doentes responsivas (57,3%) a continuarem em tratamento. Das 36 doentes no braço PBO-FUL com uma resposta completa ou resposta parcial, como avaliado pelo investigador, foram observados 13 acontecimentos de progressão e 1 morte, com 21 doentes responsivas (58,3%) a continuarem em tratamento aquando da análise. A duração mediana da resposta no braço PBO-FUL foi de 25,6 meses (IC a 95%: 11,9; 25,6). As respostas em ambos os braços foram duradouras, com 67,8% das doentes responsivas a apresentarem-se livres de progressão aos 12 meses no braço ABE-FUL, comparativamente a 66,9% no braço PBO-FUL (Figura 6).

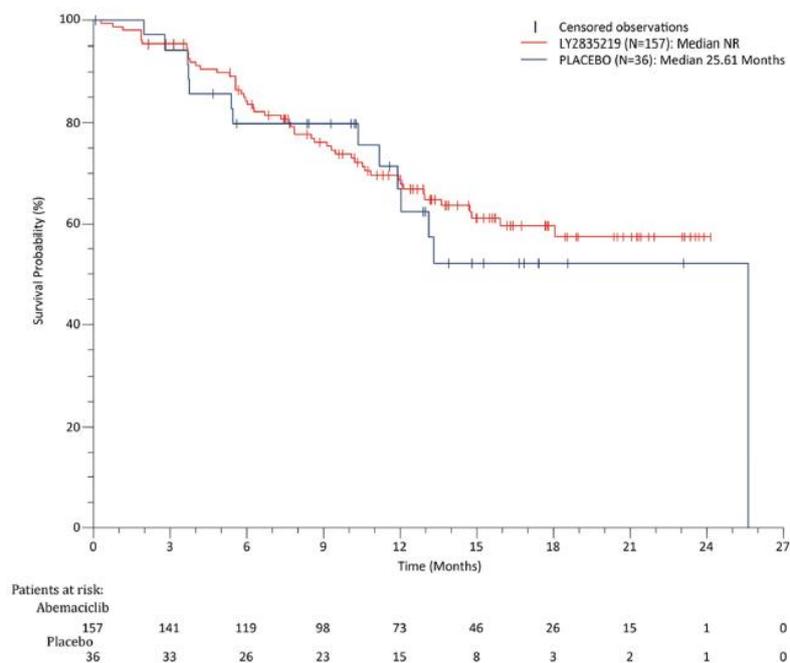


Figura 6 – Duração da resposta.

Qualidade de Vida

Não existe diferença significativa na maioria dos domínios avaliados pelo questionário de qualidade de vida QLQ-C30 e EQ-5D-5L no estudo.

*Outcomes de segurança**Taxa de eventos adversos*

A tabela 8 mostra os resumos dos eventos adversos no estudo.

Tabela 8 – Resumo dos eventos adversos no estudo.

Número de doentes ^a	Número (%) de doentes	
	ABE + FUL N = 441	PBO + FUL N = 223
Doentes com ≥1 acontecimentos adversos emergente do tratamento	435 (98,6)	199 (89,2)
Relacionado com o tratamento do estudo ^b	420 (95,2)	134 (60,1)
Doentes com ≥1 acontecimentos adversos emergente do tratamento de ≥Grau 3 CTCAE	276 (62,6)	53 (23,8)
Relacionado com o tratamento do estudo	232 (52,6)	13 (5,8)
Doentes com ≥1 acontecimentos adversos graves	99 (22,4)	24 (10,8)
Relacionado com o tratamento do estudo	39 (8,8)	3 (1,3)
Doentes que descontinuaram o tratamento do estudo devido a um AA ^c	38 (8,6)	7 (3,1)
Relacionado com o tratamento do estudo	30 (6,8)	4 (1,8)
Doentes que descontinuaram o tratamento do estudo devido a um SAE ^c	18 (4,1)	3 (1,3)
Relacionado com o tratamento do estudo	12 (2,7)	0
Doentes que morreram devido a um AA durante o tratamento do estudo ^d	6 (1,4)	1 (0,4)
Relacionado com o tratamento do estudo	4 (0,9)	0
Doentes que morreram devido a um AA nos 30 dias seguintes à descontinuação do tratamento do estudo	3 (0,7)	1 (0,4)
Relacionado com o tratamento do estudo	1 (0,2)	0

ABE = abemaciclib; AA = acontecimento adverso; CTCAE = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos; FUL = fulvestrant; N = número de doentes na população de segurança; n = número de doentes na categoria especificada.

^a As doentes podem ser contadas em >1 categoria.

^b Inclui acontecimentos que foram considerados como estando relacionados com o tratamento do estudo, de acordo com a avaliação do investigador.

^c As doentes que morreram durante o tratamento do estudo, tendo como causa principal AA ou acontecimentos adversos graves, também estão incluídas como descontinuações.

^d As mortes também estão incluídas como acontecimentos adversos graves e descontinuações devido a AA.

Na data-limite dos dados, 435 doentes (98,6%) no grupo de ABE + FUL e 199 doentes (89,2%) no grupo de PBO + FUL apresentaram acontecimento adverso emergente do tratamento (TEAE).

Taxa de eventos adversos graves

Um total de 99 doentes (22,4%) no braço ABE-FUL e 24 doentes (10,8%) no braço PBO-FUL experienciou, pelo menos, 1 acontecimento adverso grave emergente do tratamento. O acontecimento adverso grave mais frequente no braço ABE-FUL, de acordo com o termo preferencial, foi embolia (9 doentes [2,0%]). O acontecimento adverso grave mais frequente no braço PBO-FUL foi efusão pleural (5 doentes [2,2%]).

Verzenios (abemaciclib)

Mortalidade associada a eventos adversos

Foram notificadas mortes durante a terapêutica ou nos 30 dias seguintes à descontinuação do tratamento em 14 doentes (3,2%) no braço ABE-FUL (9 [2,0%] devido a AA e 5 [1,1%] devido à doença do estudo) e em 10 doentes (4,5%) no braço PBO-FUL (incluindo 2 [0,9%] devido a AA e 7 [3,1%] devido à doença do estudo).

Interrupção do estudo por eventos adversos

Trinta e oito doentes (8,6%) descontinuaram o tratamento do estudo (a descontinuação do tratamento do estudo foi ou de todo o regime de tratamento ou do último componente do regime de tratamento) devido a AA no braço ABE-FUL e 7 doentes (3,1%) descontinuaram o tratamento do estudo devido a AA no braço PBO-FUL.

NMA dos tratamentos para a população do MONARCH 2 – ICON 2019 ⁽²⁾

Revisão Sistemática da Literatura

O objetivo da revisão sistemática da literatura foi identificar dados de eficácia e segurança para a comparação da associação abemaciclib (ABE) com fulvestrant com outras terapêuticas para as mulheres com cancro da mama HR positivo e HER2 negativo, com recorrência loco-regional ou metastização, que tivessem recebido terapêutica prévia para a doença avançada.

Critérios de inclusão na Revisão Sistemática da Literatura

A tabela 9 mostra os critérios de inclusão da revisão sistemática da literatura.

Tabela 9 – PICO da revisão sistemática da literatura

Participants	<ul style="list-style-type: none"> • Adult females (≥ 18 years) • Post-menopausal: via natural, surgical or ovarian suppression (GnRH) means (Studies reporting on exclusively pre-menopausal patients were excluded. Studies where menopausal status was not reported were not excluded) • HR+ (≥ 50% of study population reported as HR+) • Locally advanced disease not amenable to curative treatment by surgery, or MBC • Participants must fulfil at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> – Relapsed with progression while receiving neo-adjuvant or adjuvant endocrine therapy, with no subsequent endocrine therapy received following progression – Relapsed with progression within 12 months from completion of adjuvant endocrine therapy, with no subsequent endocrine therapy received following progression – Relapsed with progression more than 1 year from completion of adjuvant endocrine therapy and then subsequently relapsed with radiologic evidence of progression after receiving treatment with either an antiestrogen or an aromatase inhibitor (AI) as first-line endocrine therapy for metastatic disease. (Participants may not have received more than one line of chemotherapy for advanced disease) – Presented de novo with metastatic disease and then relapsed with progression after receiving treatment with either an anti-oestrogen or an NSAID as first-line endocrine therapy for metastatic disease.
Intervention	Abemaciclib (single agent or combination therapy)
Comparators	<p>For inclusion studies must compare to at least one other listed treatment or placebo. Combinations of comparators that are not specified in the list below were not considered as comparators of interest.</p> <p><u>Endocrine therapy – monotherapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anastrozole • Fulvestrant • Tamoxifen • Toremifene • Exemestane • Letrozole • Megestrol acetate <p><u>Chemotherapy – monotherapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine • Doxorubicin • Eribulin • Nab-paclitaxel • Vinorelbine • Docetaxel • Doxorubicin liposomal • Gemcitabine • Paclitaxel <p><u>Targeted therapy – monotherapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Buparlisib • Ribociclib <p><u>Combination chemotherapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin + cyclophosphamide • Docetaxel + capecitabine • Gemcitabine + paclitaxel • Cyclophosphamide + doxorubicin + fluorouracil • Gemcitabine + carboplatin <p><u>Combination endocrine and targeted therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemestane + everolimus • Palbociclib + fulvestrant • Palbociclib + exemestane • Palbociclib + tamoxifen • Ribociclib + letrozole • Ribociclib + exemestane • Ribociclib + tamoxifen • Buparlisib + tamoxifen • Palbociclib + letrozole • Palbociclib + anastrozole • Palbociclib + everolimus + exemestane • Ribociclib + fulvestrant • Ribociclib + anastrozole • Ribociclib + capecitabine • Buparlisib + paclitaxel • Buparlisib + ribociclib + letrozole <p><u>Combination chemotherapy and targeted therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel + bevacizumab
Outcomes†	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Disease-free survival • Overall /objective response rate • Clinical benefit rate • Grade 3 and 4 adverse events • Progression-free survival • Duration of response • Response (complete, partial, stable disease) • Disease control rate • Health related quality of life
Study design	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised controlled trials (RCTs) • No language limit was applied to studies

† Complete list of outcomes provided in the SLR report

Verzenio (abemaciclib)

Resultados da Revisão Sistemática da Literatura

A tabela 10 mostra os resultados da Revisão Sistemática da Literatura.

Tabela 10 – Estudos resultantes da Revisão Sistemática da Literatura

Study ID	Primary publication	Intervention	Clinical trial no.	Associated publications
Endocrine therapy with or without a targeted agent				
BOLERO-2	Baselga 2012 ¹⁵	EXE-EVE, EXE	NCT00863655	Bums 2013 ¹⁶ , Yardley 2013 ¹⁷ , Rugo 2014 ¹⁸ , Piccart 2014 ¹⁹
Buzdar 1997	Buzdar 1997 ²⁰	ANAS 1mg, ANAS 10 mg, MGA 160 mg	-	-
Buzdar 2001	Buzdar 2001 ²¹	LTX 0.5 mg, LTX 2.5 mg, MGA 160 mg	-	-
Campos 2009	Campos 2009 ²²	EXE, ANAS 1 mg	-	-
CONFIRM	Di Leo 2010 ²³	FUL 500 mg, FUL 250 mg	NCT00099437	Di Leo 2014 ²⁴ Martin 2017 ²⁵ <u>Conferences:</u> Roberston SABCS 2017 ²⁶
Dombrowsky 1998	Dombrowsky 1998 ²⁷	LTX 0.5 mg, LTX 2.5 mg, MGA 160 mg	-	-
EFFECT	Chia 2008 ²⁸	FUL 250 mg, EXE	-	-
Hi-FAIR fx	Nishimura SABCS 2017 ²⁹	TOR, FUL 500 mg	UMIN000010087	-
Howell 2002	Howell 2002 ³⁰	FUL 250 mg, ANAS 1 mg	-	-
Jonat 1996	Jonat 1996 ³¹	ANAS 1mg, ANAS 10 mg, MGA 160 mg	-	-
Kaufmann 2000	Kaufmann 2000 ³²	EXE, MGA 160 mg	-	-
MONARCH 2	Sledge 2017 ³³	ABE-FUL 500 mg, FUL 500 mg	NCT02107703	CSR ³⁴ , Di Leo SABCS 2017 ³⁵
Muss 1990	Muss 1990 ³⁶	MGA 160 mg, MGA 800 mg	-	-
PALOMA 3	Tumer 2015 ³⁷	PAL-FUL 500 mg, FUL 500 mg	NCT01942135	Harbeck 2016 ³⁸ , Cristofanilli 2016 ³⁹ , Verma 2016 ⁴⁰ <u>Conferences:</u> Harbeck ECC 2015 ⁴¹ , Cristofanilli SABCS 2015 ⁴² , Loibl ESMO 2016 ⁴³
Rose 2003*	Rose 2003 ⁴⁴	LTX 2.5 mg, ANAS 1 mg	-	-
SoFEA	Johnston 2013 ⁴⁵	FUL 250 mg, EXE	NCT00253422 (UK) / NCT00944918 (South Korea)	-
Stenbygaard 1993	Stenbygaard 1993 ⁴⁶	TOR, TMX	-	-
Trial 0021	Osborne 2002 ⁴⁷	FUL 250 mg, ANAS 1 mg	-	-
Yamamoto 2013	Yamamoto 2013 ⁴⁸	TOR, EXE	UMIN000001841	--
Zhang 2016	Zhang 2016 ⁴⁹	FUL 500 mg, FUL 250 mg	NCT01300351	-
Chemotherapy with or without a targeted agent				
Study ID	Primary publication	Intervention	Clinical trial no.	Associated publications
Alliance	Rugo 2015 ⁵⁰	TAX-BEV, TAXnab-BEV,	NCT00785291	Rugo SABCS 2017 ⁵¹
Del Mastro 2013	Del Mastro 2013 ⁵²	GEM-TAX Q3W, GEM-TAX QW	NCT00236899	-
E2100	Miller 2007 ⁵³	TAX, TAX-BEV	NCT00028990	Cella 2011 ⁵⁴
NorBreast-231	Aapro SABCS 2017 ⁵⁵	VNB, TAX	-	-
Nuzzo 2011	Nuzzo 2011 ⁵⁶	CAP-TXT Q3W, CAP-TXT QW	NCT00540800	-
OMEGA	Smorenburg 2014 ⁵⁷	PLD, CAP	EudraCT 2006-002046-10; ISRCTN 11114726; CKTO 2006-09; BOOG 2006-02.	-
RIBBON-1	Robert 2011 ⁵⁸	CAP, TAXANES/ANTHRA, BEV-TAXANES/ANTHRA	NCT00262067	-
Tabernero 2004	Tabernero 2004 ⁵⁹	TXT QW, TXT Q3W	-	-
Tamura 2017	Tamura 2017 ⁶⁰	TAXnab, TXT	JapicCTI-090921	-

ABE= abemaciclib; ANAS= anastrozole; BEV= bevacizumab; CAP= capecitabine; EVE= everolimus; EXE= exemestane; FUL= fulvestrant; GEM= gemcitabine; LTX= letrozole; MGA= megestrol; PAL= palbociclib; PLD= pegylated liposomal docetaxel; Q3W= every 3 weeks; QW= every week; TAX= paclitaxel; TAXnab= Nab-paclitaxel; TMX= tamoxifen; TOR= toremifene; TXT= docetaxel; VNB= vinorelbine.

*The patient population of Rose (2003) was just shy of 50% for the proportion of patients with known HR+ status (48%), but patients with known HR-negative status were not eligible for inclusion. This study reported subgroup results for HR+ patients and therefore was relevant for inclusion. Of note, the ITT data are also included in this report based on the assumption that the actual number of HR+ patients was likely >50% (given that 52% had unknown status).

Meta Análise em Rede

Determinação da Possibilidade de Realização da Análise em Rede

Foi efetuada uma análise da possibilidade de avaliação dos outcomes considerados relevantes do estudo MONARCH 3, nomeadamente:

- Eficácia – PFS, OS, taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico, resposta completa, qualidade de vida
- Segurança – Eventos adversos grau 3 e 4

A análise efetuada aos estudos seleccionados pela revisão sistemática da literatura mostrou que o reporte dos dados relativos aos eventos adversos grau 3 e 4 foi limitado. Os dados existentes da qualidade de vida também são limitados não permitindo a realização de uma meta análise em rede.

Resultados da NMA

Sobrevivência Livre de Progressão

A figura 7 mostra a rede formada para a PFS.

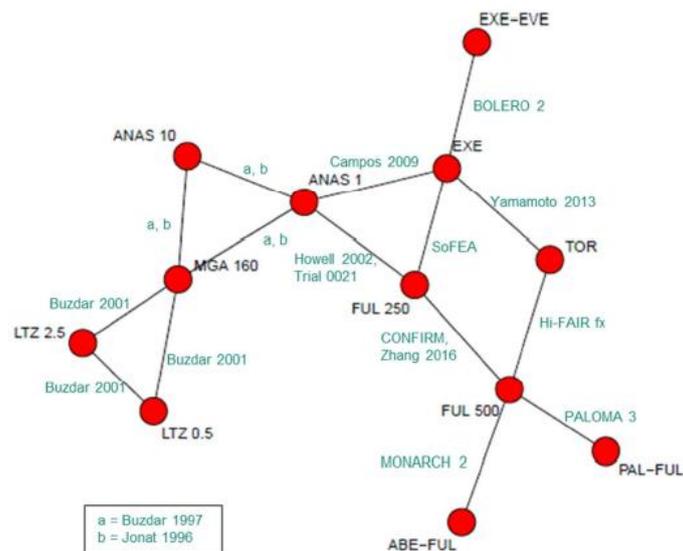


Figura 7 – Rede para a PFS da NMA

Verzenios (abemaciclib)

A figura 8 mostra os resultados comparativos da PFS relativamente ao FUL.

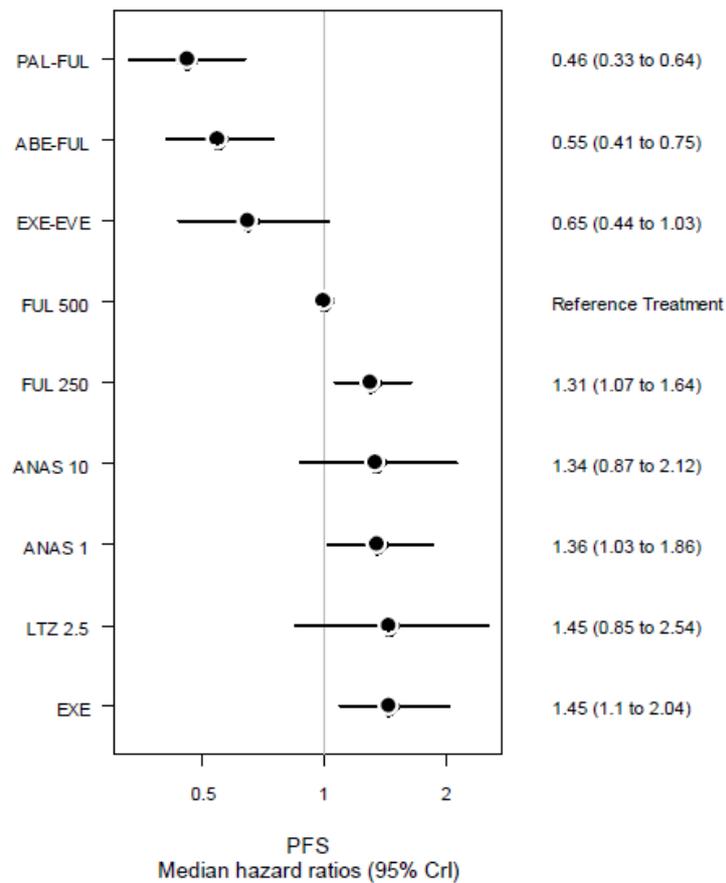


Figura 8 – Resultados comparativos da PFS relativamente ao FUL.

Sobrevivência global

A figura 9 mostra a rede formada para a OS.

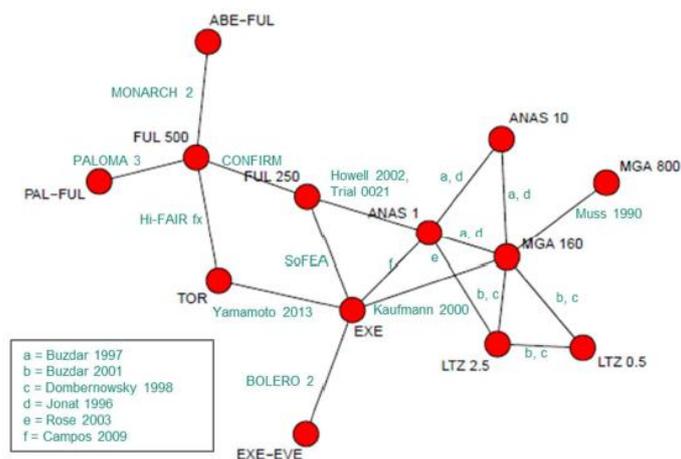


Figura 9 – Rede para a OS da NMA

Verzenios (abemaciclib)

A figura 10 mostra os resultados comparativos da OS relativamente ao FUL.

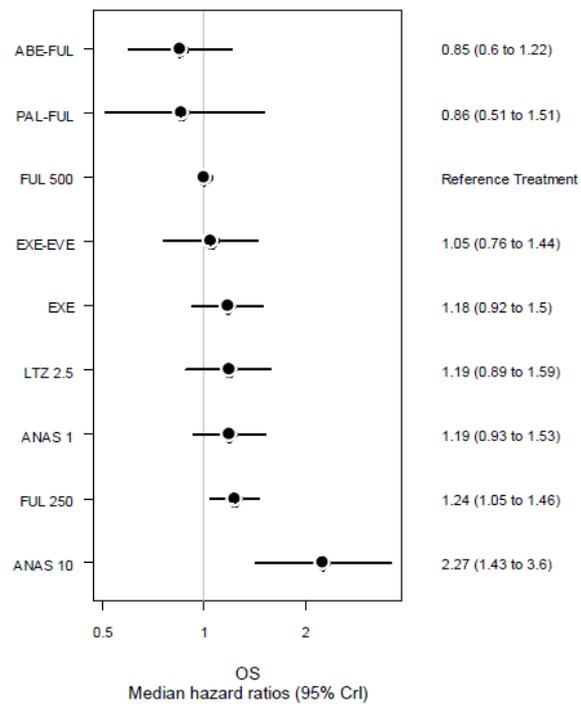


Figura 10 – Resultados comparativos da OS relativamente ao FUL.

Taxa de Resposta Objetiva

A figura 11 mostra a rede formada para a taxa de resposta objetiva.

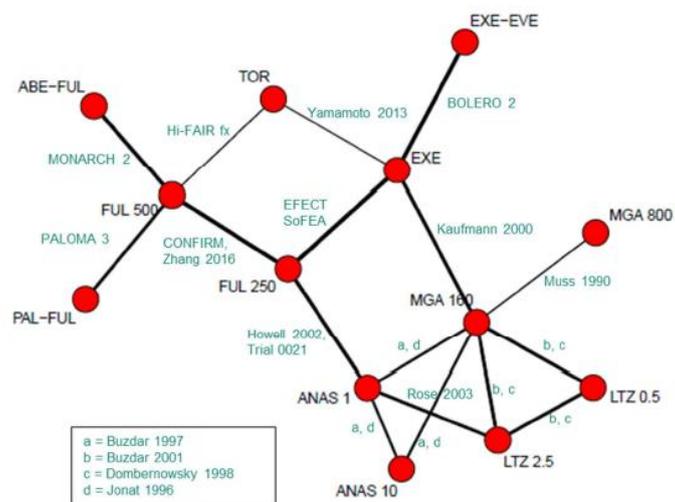


Figura 11 – Rede para a Taxa de Resposta Objetiva da NMA

Verzenios (abemaciclib)

A figura 12 mostra os resultados comparativos da taxa de resposta objetiva relativamente ao FUL.

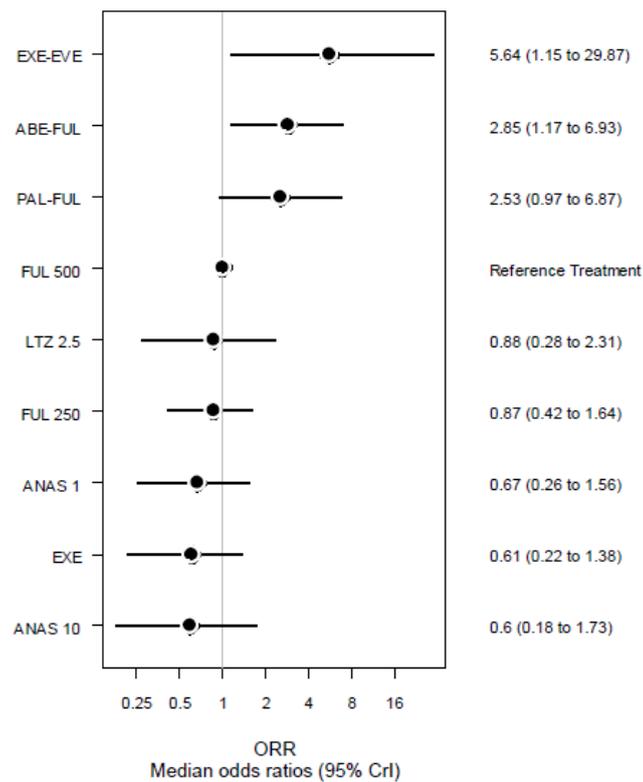


Figura 12 – Resultados comparativos da taxa de resposta objetiva relativamente ao FUL.

NMA dos inibidores CDK4/6 para a população do MONARCH 2 – ICON 2019 ⁽³⁾

Revisão Sistemática da Literatura

O objetivo da revisão sistemática da literatura foi identificar estudos dados de eficácia e segurança para a comparação da associação abemaciclib (ABE) com fulvestrant com outras terapêuticas inibidoras CDK4/6 para as mulheres com cancro da mama HR positivo e HER2 negativo, com recorrência loco-regional ou metastização, que tivessem recebido terapêutica prévia para a doença avançada.

Verzenios (abemaciclib)

Crêterios de inclusão na Revisão Sistemática da Literatura

A tabela 11 mostra os cr terios de inclusão da revisão sistemática da literatura.

Tabela 11 – PICO da revisão sistemática da literatura

PICOS	Inclusion criteria
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • Adult females (≥ 18 years) • Post-menopausal: via natural, surgical or suppression of ovarian function with pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists (Studies reporting on exclusively pre-menopausal patients were excluded. Studies where menopausal status was not reported were not excluded) • HR+ ($\geq 50\%$ of study population reported as HR+) • Locally advanced disease not amenable to curative treatment by surgery, or metastatic BC • Participants must fulfil at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> – Relapsed with progression while receiving neo-adjuvant or adjuvant endocrine therapy, with no subsequent endocrine therapy received following progression – Relapsed with progression within 12 months from completion of adjuvant endocrine therapy, with no subsequent endocrine therapy received following progression – Relapsed with progression more than 1 year from completion of adjuvant endocrine therapy and then subsequently relapsed with radiologic evidence of progression after receiving treatment with either an antiestrogen or an AI as first-line endocrine therapy for metastatic disease. (Participants may not have received more than one line of chemotherapy for advanced disease) – Presented de novo with metastatic disease and then relapsed with progression after receiving treatment with either an anti-oestrogen or an NSAI as first-line endocrine therapy for metastatic disease.
Intervention	ABE (single agent or combination therapy)
Comparators	The full list of treatments considered are detailed in the MONARCH 2 SLR report ⁶ ; for the purpose of this analysis the focus is the CDKis
Outcomes [†]	For inclusion, a study must report at least one of the outcomes listed below. <ul style="list-style-type: none"> • Progression-free survival • Disease-free survival • Overall /objective response rate • Clinical benefit rate • Adverse events • Overall survival • Duration of response • Response (complete, partial, stable disease) • Disease control rate • Health related quality of life
Study design	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised controlled trials (RCTs) phases I- IV • No language limit was applied to studies

[†] Complete list of outcomes provided in the SLR report

Resultados da Revisão Sistemática da Literatura

A tabela 12 mostra os resultados da Revisão Sistemática da Literatura.

Tabela 12 – Estudos resultantes da Revisão Sistemática da Literatura

Study ID	Primary publication	Intervention	Clinical trial no.	Associated publications
MONARCH 2	Sledge 2017 ¹⁹	ABE-FUL 500 mg PBO-FUL 500 mg	NCT02107703	CSR ²⁰ , Di Leo SABCS 2017 ²¹
PALOMA 3	Turner 2015 ²²	PAL-FUL 500 mg PBO-FUL 500 mg	NCT01942135	Harbeck 2016 ²³ , Cristofanilli 2016 ²⁴ , Verma 2016 ²⁵ <u>Conferences:</u> Harbeck ECC 2015 ²³ , Cristofanilli SABCS 2015 ²⁶ , Loibl ESMO 2016 ²⁷

ABE = abemaciclib; FUL = fulvestrant; PBO = placebo; PAL= palbociclib.

Verzenios (abemaciclib)

Meta Análise em Rede

Comparadores e rede estabelecida na NMA

Foram incluídos os seguintes comparadores na análise:

- Abemaciclib + FUL
- Palbociclib + FUL

As figuras 13 mostram as redes comparadoras do abemaciclib + FUL com o palbociclib + FUL.

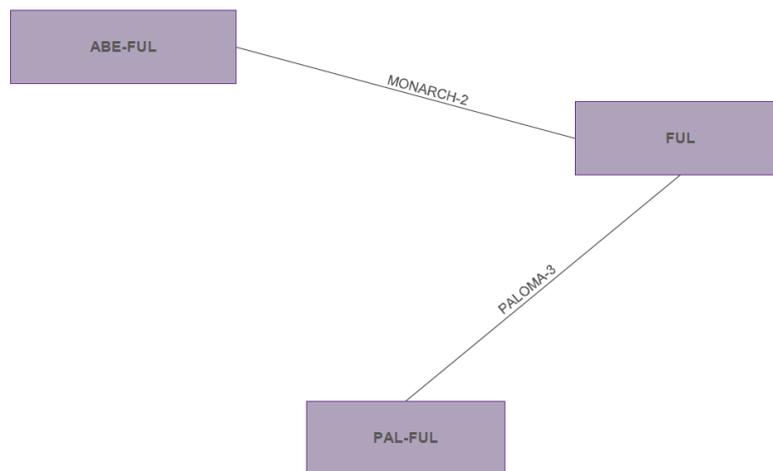


Figura 13 – Rede do ABE + ANAS/LTZ com PAL + FUL

Resultados da NMA

- *ABE + FUL VS PAL + FUL*

Sobrevivência Livre de Progressão

A tabela 13 mostra os resultados comparativos da PFS.

Tabela 13 – Resultados comparativos da PFS.

Trial	Comparison	HR [95% CI]	p-value
MONARCH 2	ABE-FUL vs. FUL	0.55 [0.45, 0.68]	<0.0001
PALOMA 3	PAL-FUL vs. FUL	0.46 [0.36, 0.59]	<0.0001
ITC result	ABE-FUL vs PAL-FUL	1.20 [0.87, 1.66]	0.2661

Verzenios (abemaciclib)

Taxa de Resposta Objetiva

A tabela 14 mostra os resultados comparativos da taxa de resposta objetiva.

Tabela 14 – Resultados comparativos da taxa de resposta objetiva.

Trial	Comparison	Interventio n n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 2	ABE-FUL vs. FUL	157/446 (35.2%)	36/223 (16.1%)	2.82 [1.88, 4.24]	<0.0001	2.18 [1.58, 3.02]	<0.0001	0.19 [0.13, 0.26]	<0.0001
PALOMA 3	PAL-FUL vs. FUL	66/347 (19.0%)	15/174 (8.6%)	2.49 [1.38, 4.51]	0.0026	2.21 [1.30, 3.75]	0.0034	0.10 [0.05, 0.16]	0.0005
ITC result	ABE-FUL vs PAL-FUL			1.13 [0.55, 2.33]	0.7328	0.99 [0.53, 1.84]	0.9704	0.090 [-0.001, 0.175]	0.0537

Descontinuação por eventos adversos

A tabela 15 mostra os resultados comparativos da descontinuação por eventos adversos.

Tabela 15 – Resultados comparativos da descontinuação por eventos adversos.

Trial	Comparison	Interventio n n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 2	ABE-FUL vs. FUL	70/441 (15.9%)	7/223 (3.1%)	5.82 [2.63, 12.89]	<0.0001	5.06 [2.36, 10.81]	<0.0001	0.13 [0.09, 0.17]	<0.0001
PALOMA 3	PAL-FUL vs. FUL	14/345 (4.1%)	3/172 (1.7%)	2.38 [0.68, 8.41]	0.1771	2.33 [0.68, 7.99]	0.1797	0.020 [-0.005, 0.052]	0.1124
ITC result	ABE-FUL vs PAL-FUL			2.44 [0.55, 10.85]	0.2400	2.17 [0.51, 9.26]	0.2936	0.10 [0.05, 0.15]	<0.0001

Taxa de eventos adversos grau 3 e 4

A tabela 16 mostra os resultados comparativos da taxa de eventos adversos grau 3 e 4.

Tabela 16 – Resultados comparativos da taxa de eventos adversos grau 3 e 4.

Trial	Comparison	Interventio n n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 2	ABE-FUL vs. FUL	267/441 (60.5%)	51/223 (22.9%)	5.18 [3.59, 7.46]	<0.0001	2.65 [2.06, 3.41]	<0.0001	0.38 [0.31, 0.45]	<0.0001
PALOMA 3	PAL-FUL vs. FUL	251/345 (72.8%)	38/172 (22.1%)	9.42 [6.12, 14.49]	<0.0001	3.29 [2.47, 4.39]	<0.0001	0.51 [0.43, 0.58]	<0.0001
ITC result	ABE-FUL vs PAL-FUL			0.55 [0.31, 0.97]	0.0381	0.80 [0.55, 1.18]	0.2640	-0.13 [-0.24, -0.02]	0.0160

4. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência Global

- No estudo MONARCH 2, Aquando do cut-off, os dados de sobrevivência global ainda eram imaturos, com 85 (19,1%) acontecimentos (mortes) no braço ABE-FUL e 48 (21,5%) no braço PBO-FUL (HR = 0,864 [IC a 95%: 0,598; 1,221]).
- Na NMA comparativa dos tratamentos com FUL verificou-se que para a OS o ABE + FUL, o PAL + FUL, e os inibidores da aromatase foram comparáveis ao FUL.
- Assim não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do abemaciclib no *outcome* sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

- No estudo MONARCH 2 ABE-FUL demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS determinada pela avaliação do investigador (mediana de 7,2 meses), comparativamente a PBO-FUL: 16,44 meses versus 9,27 meses (HR = 0,553 [IC a 95%: 0,449; 0,681], $p < 0,001$).
- Na NMA comparativa dos tratamentos com FUL verificou-se que para a PFS o ABE + FUL e o PAL + FUL demonstraram superioridade comparativamente ao ANAS/LTZ. Os inibidores da aromatase foram inferiores ou comparáveis ao FUL.
- Na NMA dos inibidores CDK4/6 para a população do MONARCH 2, verificou-se que para a PFS o ABE + FUL foi comparável a PAL + FUL.
- Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do abemaciclib no *outcome* sobrevivência livre de progressão relativamente aos inibidores da aromatase e fulvestrant; existe evidência de comparabilidade relativamente ao palbociclib.

Taxa de resposta

- No estudo MONARCH 2 a ORR (CR + PR) foi significativamente mais elevada no braço ABE-FUL do que no braço PBO-FUL: 157 doentes (35,2%) (ABE-FUL; IC a 95%: 30,8; 39,6) versus 36 doentes (16,1%) (PBO-FUL; IC a 95%: 11,3; 21,0; OR = 2,82, $p < 0,001$).
- Na NMA comparativa dos tratamentos com FUL verificou-se que para a taxa de resposta o ABE + FUL foi superior ao FUL e o PAL + FUL e os inibidores da aromatase foram comparáveis ao FUL.

Verzenios (abemaciclib)

- Na NMA dos inibidores CDK4/6 para a população do MONARCH 2, verificou-se que para a taxa de resposta o ABE + FUL foi comparável a PAL + FUL.
- Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do abemaciclib no outcome taxa de resposta relativamente aos inibidores da aromatase e fulvestrant; existe evidência de comparabilidade relativamente ao palbociclib.

Duração de resposta

- No estudo MONARCH 2, das 157 doentes no braço ABE-FUL com uma resposta completa ou resposta parcial, como avaliado pelo investigador, foram observados 49 acontecimentos de progressão e 3 mortes. A duração mediana da resposta no braço ABE-FUL do estudo não foi atingida (NR; IC a 95%: 18,05; NR), aquando da análise, com 90 doentes responsivas (57,3%) a continuarem em tratamento. Das 36 doentes no braço PBO-FUL com uma resposta completa ou resposta parcial, como avaliado pelo investigador, foram observados 13 acontecimentos de progressão e 1 morte, com 21 doentes responsivas (58,3%) a continuarem em tratamento aquando da análise. A duração mediana da resposta no braço PBO-FUL foi de 25,6 meses (IC a 95%: 11,9; 25,6). As respostas em ambos os braços foram duradouras, com 67,8% das doentes responsivas a apresentarem-se livres de progressão aos 12 meses no braço ABE-FUL, comparativamente a 66,9% no braço PBO-FUL.
- Assim não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do abemaciclib no outcome duração da resposta.

Qualidade de Vida

- No estudo MONARCH 2 não existe diferença significativa na maioria dos domínios avaliados pelo questionário de qualidade de vida QLQ-C30 e EQ-5D-5L.
- Assim não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do abemaciclib no outcome qualidade de vida.

Taxa de eventos adversos

- No estudo MONARCH 2, 435 doentes (98,6%) no grupo de ABE + FUL e 199 doentes (89,2%) no grupo de PBO + FUL apresentaram acontecimento adverso emergente do tratamento.
- Assim não existe evidência de dano adicional do abemaciclib no outcome taxa de eventos adversos.

Verzenios (abemaciclib)

Taxa de reações adversas grau 3 e 4

- No estudo MONARCH 3, 62,6% no grupo de ABE + FUL e 23,8% no grupo de FUL apresentaram acontecimento adverso grau > 3.
- Na NMA dos inibidores CDK4/6 para a população do MONARCH 2, verificou-se que para a taxa de eventos adversos grau 3 e 4 o ABE + FLU apresentou menor dano que PAL + FUL (HR 0,42; IC 95% 0,55 a 0,97, p=0,038).
- Assim, existe evidência de dano adicional do abemaciclib no outcome taxa de reações adversas grau 3 e 4 quanto ao fulvestrant e existe evidência de menor dano comparativamente com o palbociclib.

Mortalidade relacionada com o tratamento

- No estudo MONARCH 2, foram notificadas mortes durante a terapêutica ou nos 30 dias seguintes à descontinuação do tratamento em 14 doentes (3,2%) no braço ABE-FUL (9 [2,0%] devido a AA e 5 [1,1%] devido à doença do estudo) e em 10 doentes (4,5%) no braço PBO-FUL (incluindo 2 [0,9%] devido a AA e 7 [3,1%] devido à doença do estudo).
- Assim não existe evidência de dano adicional do abemaciclib no outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

Taxa de abandono do estudo por toxicidade

- No estudo MONARCH 2, 38 doentes (8,6%) descontinuaram o tratamento do estudo (a descontinuação do tratamento do estudo foi ou de todo o regime de tratamento ou do último componente do regime de tratamento) devido a AA no braço ABE-FUL e 7 doentes (3,1%) descontinuaram o tratamento do estudo devido a AA no braço PBO-FUL.
- Na NMA dos inibidores CDK4/6 para a população do MONARCH 2, verificou-se que para a taxa de abandono por eventos adversos o ABE + FUL foi comparável a PAL + FUL.
- Assim não existe evidência de dano adicional do abemaciclib no outcome taxa de abandono do estudo por toxicidade.

5. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida foi classificada como sendo de qualidade moderada, para todos os outcomes, apesar do estudo MONARCH 2 ser de qualidade elevada, as comparações efetuadas baseiam-se em evidências indiretas, necessitando de permissão de populações com características não completamente sobreponíveis às do estudo MONARCH 2, o que coloca algum risco de viés.

6. Avaliação e comentários à evidência submetida

- A evidência submetida pela empresa refere-se ao estudo estudo MONARCH 2 que é um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, de fulvestrant (FUL) mais abemaciclib (ABE) com fulvestrant e placebo (PBO) em mulheres com cancro da mama recorrente de forma locorregional ou metastático HR+ e HER2- que não tenham recebido previamente terapêutica endócrina. Foram ainda submetidas 2 meta análises em rede, uma comparativa com todas as terapêuticas que podem ser utilizadas para esta indicação e outra comparativa do abemaciclib com o palbociclib.
- No estudo MONARCH 2 o abemaciclib + FUL apresentou uma PFS e uma taxa de resposta objetiva significativamente melhor que o FUL, não apresentando dados ou não tendo demonstrado diferença significativa na sobrevivência global, duração da resposta e qualidade de vida. O abemaciclib + FUL associou-se a dano adicional nos eventos adversos grau 3 e 4 e na interrupção da participação por eventos adversos, não se tendo evidenciado dano adicional na taxa de eventos adversos e na mortalidade associada ao tratamento.
- Na avaliação foi salientado que, relativamente ao estudo MONARCH 2 e à informação relativa a sobrevida global e duração de resposta os dados apresentados são ainda imaturos não permitindo a retirada de conclusões.
- No estudo MONARCH 2 o abemaciclib + FUL apresentou uma PFS e uma taxa de resposta objetiva significativamente melhor que o FUL, não apresentando dados ou não tendo demonstrado diferença significativa na sobrevivência global, duração da resposta e qualidade de vida. O abemaciclib + FUL associou-se a dano adicional nos eventos adversos grau 3 e 4 e na interrupção

Verzenios (abemaciclib)

da participação por eventos adversos, não se tendo evidenciado dano adicional na taxa de eventos adversos e na mortalidade associada ao tratamento.

- Na meta-análise em rede comparativa com todas as terapêuticas pode-se concluir que o abemaciclib + FUL apresenta superioridade relativamente aos inibidores da aromatase na sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta e comparabilidade na sobrevivência global.
- Na avaliação foi salientado que na meta análise em rede comparativa de todas as terapêuticas não foram apresentados os intervalos de credibilidade a 95% comparativos do abemaciclib + FUL com os inibidores da aromatase.

7. Valor terapêutico acrescentado

Na avaliação farmacoterapêutica foi concluído que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável do abemaciclib + FUL em comparação com os inibidores da aromatase e fulvestrant e comparabilidade relativamente ao palbociclib + FUL como terapêutica após tratamento endócrino inicial de mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado HR positivo e HER2-.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo MONARCH 2 que é um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, de fulvestrant (FUL) mais abemaciclib (ABE) com fulvestrant e placebo (PBO) em mulheres com cancro da mama recorrente de forma locorregional ou metastático HR+ e HER2- que não tenham recebido previamente terapêutica endócrina.
- No estudo MONARCH 2 o abemaciclib + FUL apresentou uma PFS e uma taxa de resposta objetiva significativamente melhor que o FUL, não apresentando dados ou não tendo demonstrado diferença significativa na sobrevivência global, duração da resposta e qualidade de vida.
- Nas meta análises realizadas pode-se concluir que o abemaciclib + FUL apresenta comparabilidade com o palbociclib + FUL, relativamente à sobrevivência global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta, não existem dados relativamente à duração de resposta e qualidade de vida.
- Na meta-análise em rede comparativa com todas as terapêuticas pode-se concluir que o abemaciclib + FUL apresenta superioridade relativamente aos inibidores da aromatase na sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta e comparabilidade na sobrevivência global.

Verzenios (abemaciclib)

- No estudo MONARCH 2 o abemaciclib + FUL associou-se a dano adicional nos eventos adversos grau 3 e 4 e na interrupção da participação por eventos adversos, não se tendo evidenciado dano adicional na taxa de eventos adversos e na mortalidade associada ao tratamento.
- Nas meta análises realizadas o o abemaciclib + FUL apresenta evidência de menor dano que o palbociclib + FUL no outcome eventos adversos graves, não apresentando evidência de menor dano na taxa de eventos adversos, interrupção do estudo por eventos adversos e mortalidade por eventos adversos.
- Não foram identificados problemas consideráveis de segurança comparativa do abemaciclib.

8. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento anual entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Verzenios (abemaciclib) 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.

9. Conclusões

O medicamento em avaliação demonstrou dados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável do abemaciclib + FUL em comparação com os inibidores da aromatase e fulvestrant e comparabilidade relativamente ao palbociclib + FUL como terapêutica após tratamento endócrino inicial de mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado HR positivo e HER2-.

O custo da terapêutica com Verzenios (abemaciclib) é inferior ao custo da terapêutica com palbociclib.

10. Referências bibliográficas

1. Smith, I. MONARCH 2 (I3Y-MC-JPBL): Um estudo de fase 3, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo, realizado com fulvestrant com ou sem abemaciclib, um inibidor de CDK4/6, em mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado com recetor hormonal positivo (HR+) e recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-). I3Y-MC-JPBL Manual Clínico de Avaliação das Tecnologias da Saúde (HTA).
2. Network meta-analysis of interventions for advanced or metastatic breast cancer patients comparable to MONARCH 2. ICON. Final Report. March 2018.
3. Indirect treatment comparison of CDK 4 & 6 inhibitors in MONARCH 2 and MONARCH 3 indicated populations. Technical report. ICON. Final. 21 Feb 2019.