

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TRUQAP (CAPIVASERTIB)

Em associação com fulvestrant para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina. Em mulheres na pré ou perimenopausa, TRUQAP mais fulvestrant devem ser associados a um agonista da hormona libertadora da hormona luteína (LHRH). Para os homens, a administração de um agonista LHRH de acordo com os padrões de prática clínica atuais deve ser considerada.

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

29/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Capivasertib

Nome do medicamento: Truqap

Apresentações:

- 64 unidades, comprimido revestido por película, 160 mg, nº registo 5883806
- 64 unidades, comprimido revestido por película, 200 mg, nº registo 5883814

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Truqap (Capivasertib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *em associação com fulvestrant para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina.*

Face ao comparador fulvestrant o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificado. Face aos comparadores: fulvestrant + inibidores CDK 4/6, exemestano/fulvestrant + everolimus e 3 talazoparib não existe evidência de VTA. No entanto, é recomendado o seu financiamento à luz da legislação em vigor.

Após a conclusão da fase de avaliação farmacoterapêutica, o titular de autorização de mercado solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Não aplicável (foi solicitada a desistência antes desta fase do processo).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro da mama encontra-se no segundo lugar na lista dos cancros mais frequentes, com cerca de 2.3 milhões de novos casos e uma taxa de incidência mundial de 46.8 casos (por 100.000 mulheres) em 2022. É o quarto cancro com mais mortes a nível mundial (666.103 mortes em 2022) e corresponde a cerca de 15% dos casos de morte por cancro entre as mulheres (Globocan 2022; WHO).

Em Portugal, houve aproximadamente 9 mil novos casos de cancro da mama em 2022, constituindo o 4º cancro com maior mortalidade (Globocan 2022, WHO)¹. As taxas de incidência de cancro da mama são superiores entre as mulheres de regiões mais desenvolvidas, mas tem-se constatado um aumento da incidência em quase todas as regiões. Nos homens, o cancro da mama é raro, contribuindo para apenas 1% dos casos globais de cancro da mama.

Os fatores de risco mais importantes para o cancro da mama são a predisposição genética, a exposição a estrogénios (endógenos e exógenos, incluindo terapêutica hormonal de substituição), radiação ionizante, nuliparidade, elevada densidade mamária e antecedentes de hiperplasia atípica. O prognóstico de doentes com cancro da mama não é uniforme e varia em função da idade ao diagnóstico, estadió da doença, grau e tipo histológico, expressão dos recetores hormonais (de estrogénios e de progesterona) e sobre-expressão de HER2.

Aproximadamente 70% dos cancros da mama avançado expressam recetores hormonais de estrogénio ou progesterona (ou ambos) e não apresentam sobre-expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2).² Nestes doentes, a terapêutica endócrina, muitas vezes um inibidor da aromatase, combinado com um inibidor das cinases dependentes das ciclinas 4/6 (CDK4/6) é a base do tratamento de primeira linha para doença avançada. Este regime demonstrou prolongar substancialmente a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global, em comparação com terapêutica com inibidor de aromatase em monoterapia. No entanto, a maioria dos doentes apresenta progressão da doença, e o tratamento desses doentes continuar a ser um desafio clínico.

Depois do gene supressor tumoral TP53, o oncogene PIK3CA é o gene mais frequentemente mutado no cancro da mama. Cerca de 30-40% dos cancros da mama recetores hormonais (RH)

positivos e HER2 negativos têm mutações ativadoras no gene PIK3CA, que induzem hiperativação do PI3K. Nos doentes com cancro da mama metastático RH positivos e HER2 negativo, a mutação no gene PIK3CA parece estar associada a um pior prognóstico e a resistência ao tratamento com quimioterapia.

O cancro da mama avançado é uma doença frequentemente sintomática, que tem um elevado impacto no bem-estar físico das doentes e que, apesar de ser tratável, não é curável. Os sintomas do cancro ou do tratamento podem limitar a capacidade para desempenhar as atividades diárias (auto-cuidado, caminhar, conduzir, tarefas domésticas, atividades de lazer ou familiares) e o doente pode sentir a perda do seu papel na família e sociedade. O impacto de uma doença oncológica não se limita ao doente, mas afeta também a sua família e os seus cuidadores, com diminuição da qualidade de vida e com desenvolvimento de stress emocional. No contexto de cancro da mama avançado, aquando da 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, náuseas, vômitos, dispneia, perturbações do sono, ansiedade, depressão, problemas sexuais, entre outros. A carga sintomática ao longo do tempo pode conduzir à descontinuação precoce do tratamento e/ou à alteração da terapêutica para reduzir a sintomatologia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A substância ativa do Truqap é o capivasertib, um agente antineoplásico e inibidor da proteína cinase B, também conhecida como ATK (código ATC: L01EX27). Esta é fundamental na cascata de sinalização da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), que regula vários processos celulares, incluindo a sobrevivência celular, a proliferação, o ciclo celular, o metabolismo, a transcrição de genes e a migração celular. O capivasertib inibe seletivamente todas as isoformas de AKT (AKT1, AKT2 e AKT3), impedindo a sinalização da proliferação a jusante e reduzindo assim o crescimento das células tumorais.

Em Portugal, o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático é realizado de acordo com as recomendações da European Society of Medical Oncology (ESMO).

A terapêutica standard do cancro da mama localmente avançado ou metastático, com (RE)-positivo e HER2-negativo depende essencialmente da presença/ausência de risco de falência (multi) orgânica iminente. No caso deste risco se encontrar presente, é recomendada uma estratégia contendo quimioterapia tradicional. Caso contrário, é recomendada terapêutica sistémica com fulvestrant em monoterapia (particularmente no caso de exposição prévia a inibidores CDK4/6), fulvestrant em associação com inibidores CDK4/6, exemestano em associação com everolimus ou talazoparib (particularmente no caso de mutação BRCA1/2).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1. Comparadores por subpopulação.

Indicação	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina	Capivasertib + fulvestrant	1. Terapêutica endócrina; 2. Fulvestrant + inibidores CDK4/6 (se não tiverem exposição prévia); 3. Exemestano/ fulvestrant + everolimus; 4. Talazoparib (subpopulação BRCA1/2 mutada)

Termos de comparação

Tabela 2. Comparadores por subpopulação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Capivasertib está disponível em comprimidos de 200 mg ou 160 mg. A dose recomendada de capivasertib é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes ao dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo (dose diária total de 800 mg), durante 4 dias seguido de 3 dias sem tratamento. Se o doente vomitar, não deve ser tomada uma dose adicional. A dose seguinte deve ser tomada à hora habitual. Deve ser administrado concomitantemente com fulvestrant. Fulvestrant está disponível em ampolas de 250 mg. A dose recomendada de fulvestrant é de 500 mg administrada nos Dias 1, 15 e 29 e, posteriormente, uma vez por mês. Em mulheres na pré ou perimenopausa, capivasertib mais fulvestrant devem ser associados a um agonista da hormona libertadora da hormona luteína (LHRH). Para os homens, a administração de um agonista LHRH de acordo com os padrões de prática clínica atuais deve ser considerada.
	Medicamento comparador	Fulvestrant está disponível em ampolas de 250 mg. A dose recomendada de fulvestrant é de 500 mg administrada nos Dias 1, 15 e 29 e, posteriormente, uma vez por mês. Em mulheres na pré ou perimenopausa, fulvestrant deve ser associado a um agonista da hormona libertadora da hormona luteína (LHRH). Para os homens, a administração de um agonista LHRH de acordo com os padrões de prática clínica atuais deve ser considerada. Palbociclib está disponível em cápsulas de 75 mg, 100 mg e 125 mg. A dose recomendada é de 125 mg de palbociclib uma vez por dia durante 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento (Esquema 3 semanas /1 semana) para perfazer um ciclo completo de 28 dias. Ribociclib está disponível em comprimidos de 200 mg. A dose recomendada é de 600 mg (três comprimidos revestidos por película de 200 mg) de ribociclib uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias sem tratamento, perfazendo um ciclo completo de 28 dias. Abemaciclib está disponível em comprimidos de 50 mg, 100 mg e 150 mg. A dose recomendada de abemaciclib é de 150 mg, duas vezes por dia, quando utilizada em combinação com a terapêutica endócrina. Everolimus encontra-se disponível em comprimidos de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg. A dose recomendada é de 10 mg de everolimus uma vez por dia. Talazoparib está disponível em comprimidos de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg. A dose recomendada é de 1 mg de talazoparib uma vez por dia. Os doentes devem ser tratados até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

Medidas de eficácia e segurança selecionadas.

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Duração da resposta	6	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de capivasertib (+ fulvestrant) numa única população: adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina. Os comparadores eram: 1) terapêutica endócrina; 2) fulvestrant + inibidores CDK 4/6 (se não tiverem exposição prévia); 3) exemestano / fulvestrant + everolimus; 4) talazoparib (subpopulação BRCA 1/2 mutada).

O TAIM submeteu dois estudos que foram considerados relevantes para a presente avaliação: o estudo CAPItello-291 e uma comparação indireta que incluiu os comparadores definidos no PICO, exceto o talazoparib para o qual não foi fornecida evidência.

Descrição

Estudo CAPItello-291

O estudo CAPItello-291 foi um estudo de fase III, com dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos, aleatorizado, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança da associação de capivasertib + fulvestrant *versus* placebo + fulvestrant, no tratamento de doentes com cancro da mama HR+/HER2– localmente avançado (inoperável) ou metastático, após recidiva ou progressão com ou após terapêutica com inibidor da aromatase (AI), com ou sem inibidor CDK4/6.

Os principais critérios de inclusão no estudo incluíram:

- Mulheres ou homens adultos (Idade ≥ 18 anos ou ≥ 20 anos no Japão)
- Com cancro da mama com histologia HR+/HER2–, localmente avançado (inoperável) ou metastático
- Progressão da doença durante tratamento anterior com um regime que incluísse inibidor da aromatase
- Doença mensurável por critérios de RECIST 1.1 e / ou pelo menos uma lesão lítica ou mista (lítica + esclerótica) que possa ser avaliada por TC ou RM.

- Bloco de parafina com amostra tumoral do tumor primário ou metástase para teste central.
- Performance status ECOG/WHO de 0 ou 1 e esperança de vida ≥ 12 semanas
- Doentes pré-menopáusicas deveriam realizar supressão ovárica com agonista LHRH

Os principais critérios de exclusão do estudo incluíram:

- Tratamento anterior com inibidores AKT, PI3K ou mTOR, fulvestrant ou outro SERD.
- Alterações do metabolismo da glicose, tais como diabetes mellitus tratado com insulina, e / ou HbA1C $\geq 8.0\%$.
- Mais de duas linhas de terapêutica endócrina para doença localmente avançada ou metastática.
- Mais de uma linha de quimioterapia para doença localmente avançada inoperável ou metastática.
- Doença do SNC não controlada ou doença leptomeníngea

Para garantir que a população incluída no estudo era representativa da população geral de doentes com cancro da mama avançado ou metastático HR+/HER2- resistente aos inibidores da aromatase, o estudo pretendia incluir um mínimo de 51% de doentes previamente tratados com inibidor CDK4/6.

A aleatorização (razão 1:1) para tratamento com capivasertib + fulvestrant ou placebo + fulvestrant foi estratificada de acordo com os seguintes factores:

- Metastização hepática [sim vs não];
- Uso prévio de inibidores CDK 4/6 [sim vs não];
- Localização geográfica [região 1: EUA, Canada, Europa Ocidental, Australia e Israel; vs região 2: América Latina, Europa Oriental e Rússia; vs região 3: Ásia]

A alocação foi realizada com recurso a um *Interactive Web Response System* (IWRS), que atribuía um número de aleatorização e os números das embalagens de medicação a cada um dos doentes, após confirmação de que todos os critérios de inclusão se encontravam cumpridos e que não se verificava nenhum dos critérios de exclusão. A aleatorização foi balanceada usando blocos permutados.

Os investigadores e os doentes estavam ocultados em relação aos braços do tratamento. Os avaliadores da comissão de monitorização de dados não estavam ocultados na revisão dos dados de segurança e de tolerabilidade.

Os detalhes sobre as atividades a serem realizadas em cada visita estão contidos no resumo dos procedimentos do ensaio (tabela abaixo). As avaliações radiológicas por critérios RECIST v1.1 foram realizadas utilizando TC ou ressonância magnética (RM) do tórax, abdómen e pélvis (com estudos adicionais conforme indicado clinicamente pela extensão da doença) no início do estudo (não mais do que 28 dias antes da data de randomização e o mais próximo possível do início do tratamento do estudo). As TCs ou RMs de tórax, abdómen e pélvis (com estudos adicionais conforme indicado clinicamente pela extensão da doença) foram repetidas a cada 8 semanas (± 7 dias) durante os primeiros 18 meses, e a cada 12 semanas (± 7 dias) a partir de então, após o início do tratamento (Ciclo 1, Semana 1, Dia 1) até progressão objetiva da doença radiológica conforme definido por critérios RECIST v1.1 (independentemente do motivo para a descontinuação do tratamento). Os doentes que descontinuaram o tratamento antes da progressão por RECIST v1.1 (por exemplo, descontinuação devido a toxicidade ou progressão clínica) continuaram a ser avaliados por imagem até confirmação de progressão segundo RECIST v1.1. O mesmo método de imagem e a mesma avaliação (por exemplo, o mesmo protocolo de contraste para tomografias) foram realizados no início do estudo e em todos os pontos de acompanhamento.

O capivasertib foi auto-administrado por via oral numa dose de 400mg duas vezes por dia (dose total diária: 800mg) nos dias 1, 2, 3 e 4 de cada semana de tratamento, em ciclos de 28 dias. O placebo foi auto-administrado da mesma forma. O fulvestrant foi administrado no dia 1 das semanas 1 e 3 do primeiro ciclo, e no dia 1 da semana 1 nos ciclos seguintes. O tratamento foi continuado até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou pedido de suspensão do tratamento por parte do doente.

Tabela 3 – Resumo de procedimentos do estudo CAPItello-291 (fonte: protocolo do estudo CAPItello-291).

	Screen	Cycle 1 ^a			Cycle 2 ^{a, c}		Cycle 3 ^{a, c} →	Discontinuation ^v		Post-treatment follow-up	Progres-sion	Survival follow-up	Details in CSP section or appendix
								Fulvestrant	Capivasertib/ placebo	30 days after last dose		Every 8 weeks	
Week		1	3		1	3	1						
Day of week	-28 to 0	1	1	4	1	1	1						
Visit window (days) ^b		0	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	+7	+7	+7	+7	±7	
Informed consent	X												Section 5.1, Appendix C
Inclusion/exclusion criteria	X												Sections 5.1 & 5.2
Prepare ePRO device ^d		X											Section 8.1.7.8
Train patient on ePRO device ^e		X											Section 8.1.7.8
Routine clinical procedures ^f													
Demography/baseline characteristics	X												
Medical/surgical history	X												Sections 5.1 & 5.2
Smoking history	X												
Previous cancer therapy	X												Section 5.2
BRCA1/2 status (local testing), if available	X												
Concomitant medication	X	At every study visit											Section 6.5
ECOG/WHO performance status	X	X	X		X	X	X	X	X	X			Appendix B
Physical examination	X	X			X		X	X	X	X			Section 8.2.2

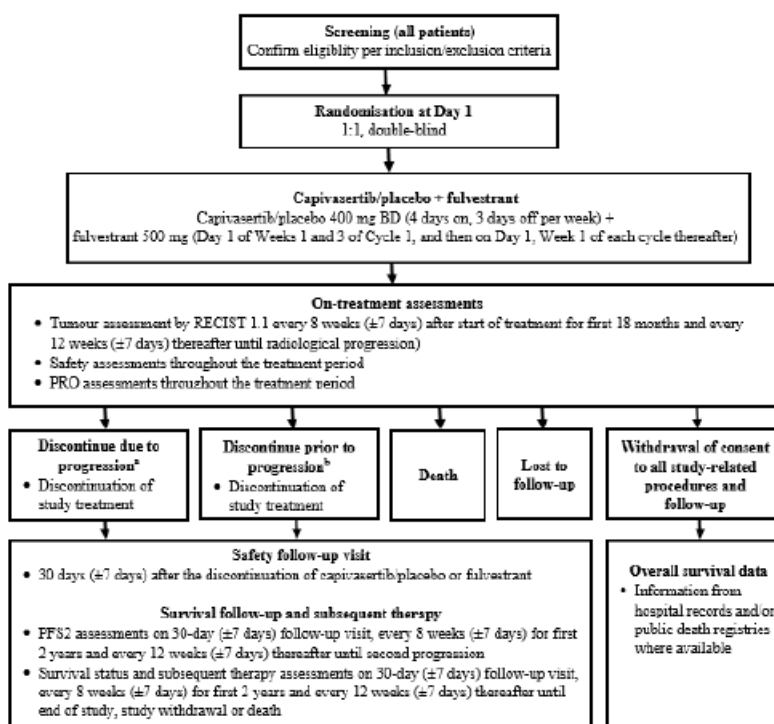
	Screen	Cycle 1 ^a			Cycle 2 ^{a, c}		Cycle 3 ^{a, c} →	Discontinuation ^v		Post-treatment follow-up	Progres-sion	Survival follow-up	Details in CSP section or appendix	
								Fulvestrant	Capivasertib/ placebo	30 days after last dose		Every 8 weeks		
Week		1	3		1	3	1							
Day of week	-28 to 0	1	1	4	1	1	1							
Visit window (days) ^b		0	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	+7	+7	+7	+7	±7		
Vital signs	X	Pre (within 30m) and 1-2h post (±30m)	X		X	X	X	X	X	X			Section 8.2.3	
Height	X												Section 8.2.2	
Weight	X	X			X		X	X	X	X			Section 8.2.2	
12-lead ECG	X	Pre (within 30m) and 1h post (±30m)			Cycle 2, Week 1, Day 1 and every 12 weeks thereafter				X				Section 8.2.4	
MUGA/ECHO (LVEF) ^g	X	As clinically indicated during study treatment											Section 8.2.5	
Routine safety measurements ^f														
Adverse events	X	At every study visit											Section 8.3, Appendix E	
Pregnancy test (peri-/pre-menopausal only)	X	X	As clinically indicated and at treatment discontinuation										Section 8.4.2	
Oestradiol and FSH ^h	X	X			X		X						Section 8.2.1	
International Normalised Ratio (INR)	X	As clinically indicated												Section 8.2.1
Haematology ^c	X	Pre	Pre		Pre	Pre	X	X	X				Section 8.2.1	
Clinical chemistry ^{c,i}	X	Pre	Pre		Pre	Pre	X	X	X				Section 8.2.1	
Urinalysis ^c	X	Pre	Pre		Pre	Pre	X	X	X				Section 8.2.1	

	Screen	Cycle 1 ^a			Cycle 2 ^{a, c}		Cycle 3 ^{a, c} →	Discontinuation ^v		Post-treatment follow-up	Progression	Survival follow-up	Details in CSP section or appendix
								Fulvestrant	Capivasertib/ placebo	30 days after last dose		Every 8 weeks	
Week		1	3		1	3	1						
Day of week	-28 to 0	1	1	4	1	1	1						
Visit window (days) ^b		0	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	+7	+7	+7	+7	±7	
Genetic sample (optional)													
Blood sample for pharmacogenetics DNA (optional) ¹	X												Section 8.6
Pharmacokinetic measurements ^c													
Capivasertib PK plasma samples		1h (±10m) and 4h (±30m) post-dose	Pre (<30 m)		Pre (<30 m)	Pre (<30 m)							Section 8.5
Capivasertib PK plasma samples for 12 Japanese patients only		Pre (within 30m) and 0.5 (±5m), 1 (±10m), 2 (±10m), 4 (±30m), 6 (±30m), 8 (±30m), 12h (±1h) post-dose	Pre (<30 m)		Pre (<30 m)	Pre (<30 m)							Section 8.5
Imaging and other assessments													
Bone scan	X	As clinically indicated											Section 8.1.6
RECIST v1.1 tumour assessments ^o	X	Every 8 weeks (±7 days) for the first 18 months and every 12 weeks thereafter, from randomisation to radiological progression. Patients who discontinue treatment prior to progression should continue to be scanned until progression.											Section 8.1.1 & Appendix A
Survival status ^p										X		X	Section 8.1.2

	Screen	Cycle 1 ^a			Cycle 2 ^{a, c}		Cycle 3 ^{a, c} →	Discontinuation ^v		Post-treatment follow-up	Progression	Survival follow-up	Details in CSP section or appendix
								Fulvestrant	Capivasertib/ placebo	30 days after last dose		Every 8 weeks	
Week		1	3		1	3	1						
Day of week	-28 to 0	1	1	4	1	1	1						
Visit window (days) ^b		0	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	+7	+7	+7	+7	±7	
Glycosylated haemoglobin (fasting) ^{cj}	X	Every 12 weeks from Cycle 1, Week 1, Day 1						X	X				Section 8.2.1
Lipids (fasting) ^{cj}	X	Every 12 weeks from Cycle 1, Week 1, Day 1							X				Section 8.2.1
Glucose (fasting) ^{cj}	X	Pre (within 3h) and 4h post (±30m)	Pre		Pre		X		X				Section 8.2.1
Biomarker analysis													
FFPE tumour sample ^k	X												Section 8.7.1.1
Single biopsy at disease progression (optional) ^l											X		Section 8.7.1.2
Paired biopsies (optional) ^{lm}	X		X										Section 8.7.1.2
ctDNA blood samples ^{cl}	X	Pre	Pre		Pre		Pre	X	X		X		Section 8.7.2
Circulating soluble factors blood draw ^{clm}	X	Pre	Pre		Pre		Pre, C3 only	X	X		X		Section 8.7.2
Whole blood DNA sample (genomic markers) ^{clm}	X	Pre	Pre		Pre		Pre, C3 only	X	X		X		Section 8.7.2
Whole blood RNA sample (genomic markers) ^{clm}	X	Pre	Pre		Pre		Pre, C3 only	X	X		X		Section 8.7.2

	Screen	Cycle 1 ^a			Cycle 2 ^{a, c}		Cycle 3 ^{a, c} →	Discontinuation ^v		Post-treatment follow-up	Progression	Survival follow-up	Details in CSP section or appendix
								Fulvestrant	Capivasertib/ placebo	30 days after last dose		Every 8 weeks	
Week		1	3		1	3	1						
Day of week	-28 to 0	1	1	4	1	1	1						
Visit window (days) ^b		0	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	+7	+7	+7	+7	±7	
PFS2 ^a										X		X	Section 8.1.3
Subsequent cancer therapy following discontinuation of study treatment ^a										X		X	Section 6.7
Patient-reported outcomes and healthcare resource utilisation													
EORTC QLQ-C30		Cycle 1, Week 1, Day 1 (-3 days) and every 4 weeks (±3 days) until PFS2. Also at discontinuation of study treatment visit (+3 days) and, for those who discontinue for reasons other than progression, also at progression visit (+3 days). If PROs have been completed up to 3 days prior to the discontinuation or progression visit, they do not need to be repeated.											Section 8.1.7.1
EORTC QLQ-BR23													Section 8.1.7.2
EQ-5D-5L													Section 8.1.7.3
PGIS													Section 8.1.7.4
PGIC					Every 4 weeks (±3 days) after Cycle 1, Week 1, Day 1 until PFS2. Also at discontinuation of study treatment visit (+3 days) and, for those who discontinue for reasons other than progression, also at progression visit (+3 days). If PROs have been completed up to 3 days prior to discontinuation or progression visit, they do not need to be repeated.							Section 8.1.7.5	
PGI-TT		Cycle 1, Week 1, Day 1 (-3 days) and every 2 weeks (±2 days) up to and including Week 12 and then every 4 weeks (±3 days) until discontinuation of study treatment, at discontinuation of study treatment visit (+3 days) and at 4 weeks (±3 days) post discontinuation of study treatment visit. If PROs have been completed up to 3 days prior to discontinuation visit, they do not need to be repeated.											Section 8.1.7.6
PRO-CTCAE													Section 8.1.7.7
Healthcare resource use (HOSPAD) ^t		Healthcare resource use module is event driven and should be populated as required at every study visit											Section 8.8

	Screen	Cycle 1 ^a			Cycle 2 ^{a, c}		Cycle 3 ^{a, c} →	Discontinuation ^v		Post-treatment follow-up 30 days after last dose	Progression	Survival follow-up Every 8 weeks	Details in CSP section or appendix
								Fulvestrant	Capivasertib/ placebo				
Week		1	3		1	3	1						
Day of week	-28 to 0	1	1	4	1	1	1						
Visit window (days) ^b		0	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	-1/+3	+7	+7	+7	+7	±7	
Study treatment administration													
Randomisation ^s		X											Section 6.3
Fulvestrant dosing		X	X		X		X						Section 6.1.2
Capivasertib/placebo dosing ^t		Twice daily on days 1 to 4 every week (ie, 4 days on, 3 days off). A minimum interval of 3 days is required between the last dose of the previous week of treatment and the first dose of the following week of treatment											Section 6.1.1
LHRH agonist dosing (for pre-/peri-menopausal women only; both treatment arms)	X ^u	Sub-cutaneous administration every 28 days or as per manufacturer's instructions											Sections 5.1, 5.3.3.1, and 6.5.1



- ^a If the patient discontinued due to progression, PROs (not including PGI-TT and PRO-CTCAE) were assessed at progression and every 4 weeks (±3 days) post discontinuation until PFS2.
- ^b Patients who discontinued treatment prior to progression continued to be scanned by RECIST v1.1 every 8 weeks (±7 days) for the first 18 months and every 12 weeks (±7 days) thereafter until progression, regardless of reason for treatment discontinuation. If the patient discontinued due to toxicity but did not progress, PROs (not including PGI-TT and PRO-CTCAE) were assessed every 4 weeks (±3 days) until progression, at progression and every 4 weeks (±3 days) post progression until PFS2.

Note: Follow-up visit should read 30 days (+ 7 days)

As medidas de resultado primárias do estudo foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) na população global do estudo e a PFS na população com alterações na via PIK3CA/AKT/PTEN.

A PFS foi definida como o tempo desde a data de aleatorização até à data de progressão objetiva da doença, definida pelos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1, ou morte (por qualquer causa, na ausência de progressão) independentemente do doente ter abandonado o tratamento aleatorizado ou receber outro medicamento antineoplásico antes da progressão. A PFS foi avaliada pelo investigador e foi realizada uma análise de sensibilidade da PFS avaliada por revisão central independente com ocultação (BICR).

Foram também avaliadas as seguintes medidas de resultado secundárias, na população global e na população com alterações da via PIK3CA do ensaio CAPItello-291:

- Sobrevivência global (OS): tempo desde a aleatorização até data de morte por qualquer causa;

- Sobrevivência livre de progressão 2 (PFS2): tempo desde a aleatorização até segunda progressão com linha de tratamento subsequente avaliado pelo investigador, ou morte por qualquer causa;
- Taxa de resposta objetiva (ORR): percentagem de doentes com pelo menos uma resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR) segundo os critérios RECIST v1.1, avaliada pelo investigador;
- Duração e início da resposta: o tempo desde a data da primeira resposta documentada até data de progressão documentada, ou morte na ausência de progressão da doença;
- Taxa de benefício clínico: percentagem de doentes com CR, PR ou doença estável (SD) segundo os critérios RECIST v1.1 (sem terapêutica antineoplásica subsequente) mantida ≥ 24 semanas após aleatorização;
- Segurança e tolerabilidade: avaliada em termos de RAM/SAE, sinais vitais, parâmetros de química clínica/hematologia/metabolismo da glicose e parâmetros de eletrocardiograma (ECG);
- Qualidade de vida (HRQoL): Avaliação dos questionários EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, pontuação de escalas/itens, incluindo alteração desde a *baseline* e tempo até deterioração.

As análises de eficácia de capivasertib foram baseadas no conjunto de avaliações completas (FAS) para a população global, que incluiu todos os doentes aleatorizados no estudo, excluindo os doentes aleatorizados na China após a primeira visita do último doente (LPFV) da coorte global. As análises estatísticas compararam os grupos de tratamento com base no tratamento aleatorizado, independentemente do tratamento realmente recebido (princípio de intenção de tratar). Deste modo, os doentes que foram aleatorizados e não foram tratados subsequentemente foram incluídos no FAS.

Foram igualmente realizadas análises de eficácia para o FAS do subgrupo com alterações, incluindo todos os doentes no FAS global com tumores com alterações PIK3CA/AKT1/PTEN, determinadas por análises em laboratório central.

O conjunto de análise de segurança (SAS) incluiu todos os doentes incluídos no FAS que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo (fulvestrant, capivasertib ou placebo), analisados segundo o tratamento recebido. Os doentes que receberam apenas fulvestrant foram incluídos igualmente no SAS e no braço de tratamento para o qual foram aleatorizados (capivasertib ou placebo).

Foram igualmente realizadas análises de segurança para o SAS do subgrupo com alterações, incluindo todos os doentes no SAS com tumores com alterações PIK3CA/AKT1/PTEN, determinadas por análises em laboratório central.

A data limite para inclusão de dados (DCO) para a análise primária de PFS foi 15 de agosto de 2022 (DCO1), cerca de 12 meses após a aleatorização do último doente. A análise primária foi realizada depois dos dados de PFS alcançarem 77% de maturidade (542 eventos de PFS) na população global, tendo ocorrido 77% de eventos PFS na população com alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN.

As hipóteses nulas para a medida de resultado primária PFS são que não existe diferença entre capivasertib + fulvestrant e placebo + fulvestrant na probabilidade de um evento de progressão na população geral e na população com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN.

O objetivo do estudo é demonstrar a superioridade de capivasertib + fulvestrant em relação ao placebo + fulvestrant numa ou em ambas as populações: a geral e a com alterações na via PIK3CA/AKT1/PTEN.

Assumindo um nível de significância de 5%, seria necessário um total de 492 eventos de OS para alcançar um poder de 90% na deteção de um efeito do tratamento com um HR médio de 0,74 na população geral, considerando um atraso de 12 meses no efeito do tratamento e um HR de 0,64 após o atraso. Assumindo 70% de maturidade no momento da análise final, seria necessário aleatorizar aproximadamente 700 doentes. Desses 700 doentes, espera-se que, no mínimo, 280 tenham um tumor com uma alteração elegível na via PIK3CA/AKT1/PTEN, com base numa prevalência de aproximadamente 40-45% (Cristofanilli et al., 2016; Curtis et al., 2012; Di Leo et al., 2018; Hortobagyi et al., 2016; Pereira et al., 2016; Spørke et al., 2016). Assumindo uma taxa de falha nos testes de 20%, esperava-se que, no mínimo, 224 doentes estejam no subgrupo com alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN.

A análise primária da PFS estava prevista após atingir aproximadamente 77% de maturidade (542 eventos) na população geral e aproximadamente 77% dos eventos de PFS em doentes com tumores contendo alterações elegíveis em PIK3CA/AKT1/PTEN, assumindo uma prevalência de

cerca de 40-45% (e 174 eventos observados, considerando uma taxa de falha nos testes de 20%).

Após testar todas as medidas primárias de PFS pré-definidas, o alfa restante seria utilizado para testar OS na população com alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN e, subsequentemente, na população geral. A taxa de resposta objetiva (ORR) na população com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN e na população geral será testada sequencialmente, apenas se a OS na população geral for estatisticamente significativa.

A análise interina de OS estava prevista ocorrer quando cerca de 394 eventos de OS fossem observados na população geral, e uma maturidade semelhante fosse atingida na população com alterações (56% de maturidade, 80% de fração de informação). Se o intervalo de tempo entre a análise de PFS e a análise intermédia de OS for de aproximadamente 3 meses ou menos, o ponto de corte de dados (DCO) da PFS poderá ser adiado e as análises combinadas.

A análise final de OS ocorrerá quando cerca de 70% de maturidade tiver sido atingida tanto na população geral quanto na população com alterações na via PIK3CA/AKT1/PTEN. O nível exato de significância será determinado de acordo com o método de O'Brien & Fleming (Lan e DeMets, 1983), com base no número real de eventos observados na análise intermédia de OS. As tabelas seguintes mostram os valores críticos para vários níveis de significância nos testes de PFS e OS.

Tabela 4 – Considerações estatísticas para avaliação da PFS (fonte: protocolo do estudo CAPItello-291).

Analysis	Significance level	Number of events (assuming 20% test failure rate)	Critical value in HR [corresponding median PFS ^a]	Power (Assuming HR=0.64)
PFS Analysis (altered subgroup, assuming 77% maturity)	0.021 ^b	217 (174)	0.73 (7.5 months) [0.71 (7.7 months)]	83.7% (73.9%)
	0.05 ^c	217 (174)	0.77 (7.2 months) [0.74 (7.4 months)]	90.8% (83.7%)
PFS Analysis (overall population, assuming 77% maturity)	0.035	542	0.83 (6.6 months)	>99%

HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

a Assuming median PFS for placebo + fulvestrant arm is 5.5 months and PFS is exponentially distributed.

b Assuming the null hypothesis for the PFS Analysis in the overall population is not rejected at $\alpha=0.035$ level and the observed ratio of the number of events between the altered subgroup and overall population is 0.4.

c Assuming the null hypothesis for the PFS Analysis in the overall population is rejected at $\alpha=0.035$ level.

Tabela 5 – Considerações estatísticas para avaliação da OS (fonte: protocolo do estudo CAPItello-291).

Analysis	Significance level	Number of events (assuming 20% test failure rate)	Critical value in HR [corresponding median OS ^a]	Power (Assuming HR=0.74)
OS Interim Analysis (altered subgroup, assuming 80% information fraction)	0.0056 ^b	158 (127)	0.642 (33.7 months) [0.610 (40.9 months)]	13% (6%)
	0.0244 ^c	158 (127)	0.698 (30.8 months) [0.670 (35.2 months)]	28% (16%)
OS Final Analysis (altered subgroup)	0.0133 ^b	197 (158)	0.702 (29.3 months) [0.673 (32.0 months)]	36% (21%)
	0.0429 ^c	197 (158)	0.749 (27.9 months) [0.724 (29.7 months)]	53% (36%)
OS Interim Analysis (overall population, assuming 80% information fraction)	0.0056 ^b	394	0.756 (28.5 months)	44%
	0.0244 ^c	394	0.796 (27.2 months)	64%
OS Final Analysis (overall population)	0.0133 ^b	492	0.799 (26.5 months)	80%
	0.0429 ^c	492	0.833 (25.8 months)	90%

HR, hazard ratio; OS, overall survival.

a Assuming median OS for placebo + fulvestrant arm is 23 months and OS follows a Weibull distribution with $\theta=1.5$.

b Assuming the null hypothesis for the PFS Analysis in the overall population is not rejected at $\alpha = 0.035$ level.

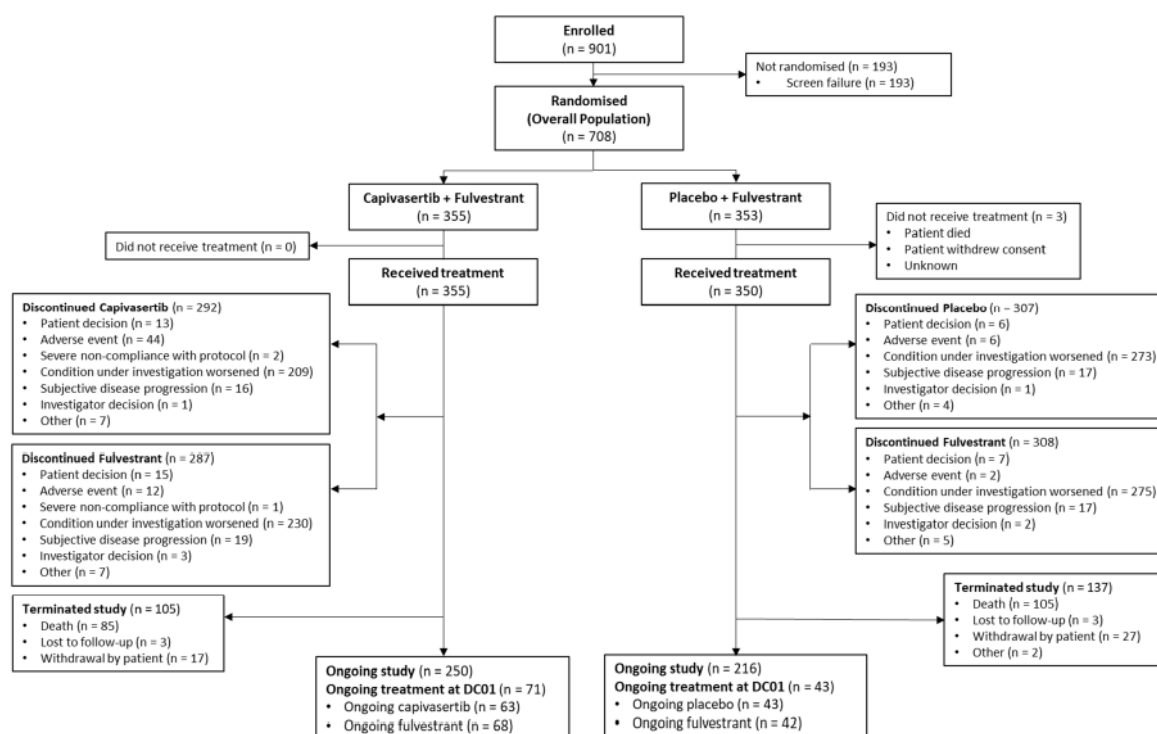
c Assuming the null hypothesis for the PFS Analysis in the overall population is rejected at $\alpha = 0.035$ level.

Os resultados de eficácia foram analisados separadamente para a população global do estudo e para a subpopulação com alterações nos genes PIK3CA/AKT1/PTEN. Globalmente, foram

detetadas alterações nos genes PIK3CA/AKT1/PTEN em amostras de tumor de 289 doentes (40,8%).

No momento da DCO1 (15 agosto 2022), tinham sido incluídos no ensaio um total de 901 doentes em 181 centros de 19 países em todo o mundo, sendo que Portugal não participou. Destes 901 doentes, 193 falharam o recrutamento. Assim, foram aleatorizados 708 doentes para receber tratamento com capivasertib + fulvestrant (n=355) ou placebo + fulvestrant (n=353). Três doentes no grupo placebo + fulvestrant não receberam tratamento (um morreu antes da primeira dose, um retirou o consentimento e desconhece-se o motivo para abandono do último doente). A mediana de seguimento para a totalidade de doentes incluída no estudo (com e sem alterações foi de 14,9 meses no grupo capivasertib e 14,3 meses no grupo placebo, não sendo clara a duração do follow-up no grupo de doentes com alterações PIK3CA/AKT1/PTEN.

Figure 5 Patient Disposition (All Patients)



Source: Table 14.1.1.1 and Listing 16.2.1.1.

Dado que a indicação terapêutica de capivasertib é dirigida por biomarcador, os resultados relevantes para a presente avaliação referem-se à população com alterações

PIK3CA/AKT1/PTEN. A distribuição dos doentes com alterações nos genes PIK3CA/AKT1/PTEN é apresentada na figura seguinte.

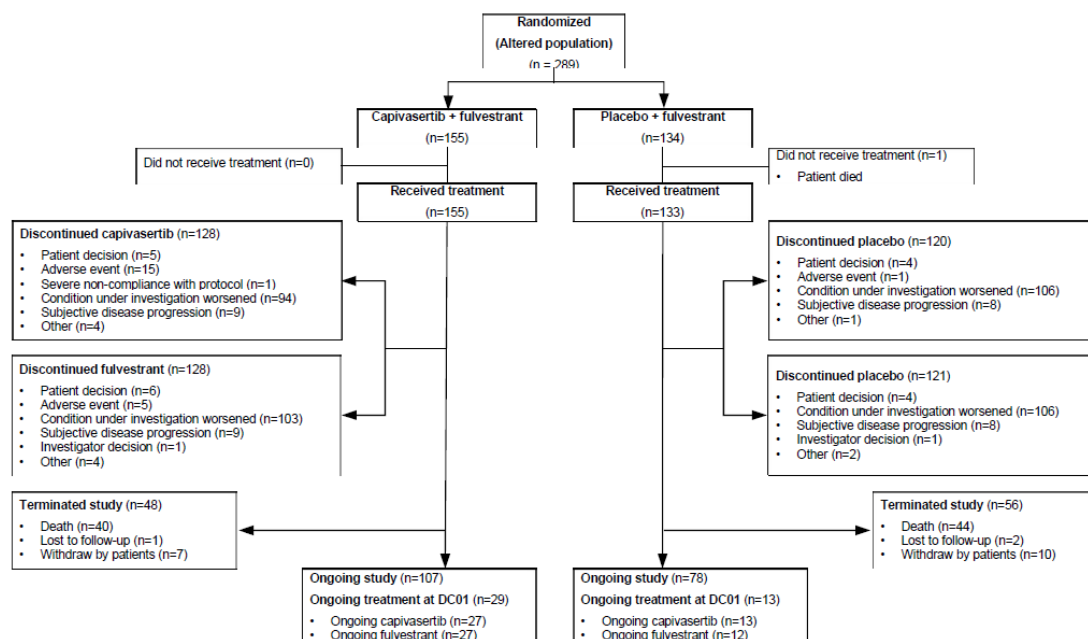


Figura 1 - Distribuição dos doentes no ensaio CAPItello-291 (fonte: CSR do estudo CAPItello-291).

As características na linha de base dos participantes no estudo CAPItello-291 são apresentadas resumidamente na tabela seguinte. Na população com alterações nos genes PIK3CA/AKT1/PTEN, os braços de tratamento estavam equilibrados em termos de sexo, idade, raça, etnia e características da doença. A mediana de idades foi de 59 anos nos braços capiasertib e placebo. A maioria dos doentes era do sexo feminino (99,3%) e de raça caucasiana (52,2%). As características da doença na população foram equilibradas entre os dois braços de tratamento. Contudo, verificaram-se diferenças menores entre os braços de tratamento relativamente ao estado menopáusico (14,8% dos doentes no braço capiasertib + fulvestrant eram pré/perimenopáusicas, face a 21,6% no braço placebo + fulvestrant. Adicionalmente, mais doentes no braço capiasertib + fulvestrant tinham diabetes (11,6%) em comparação com os doentes no braço placebo + fulvestrant (6,0%). Foram ainda observadas algumas diferenças entre os braços de tratamento para a variável ECOG PS:

- PS 0: 60,0% no braço capiasertib+fulvestrant *versus* 74,2% no braço placebo + fulvestrant

- PS 1: 40,0% no braço capivasertib+fulvestrant *versus* 26,9% no braço placebo + fulvestrant

Tabela 6 – Características na linha de base dos doentes do ensaio CAPItello-291 (fonte: CSR do estudo CAPItello-291).

Demographic characteristic		Overall Population			Altered Population		
		Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Total (N = 708)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 155)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)	Total (N = 289)
Age (years)	Mean (SD)	58.6 (11.25)	57.4 (11.91)	58.0 (11.59)	58.8 (10.26)	59.8 (11.61)	59.3 (10.90)
	Median	59.0	58.0	58.0	58.0	60.0	59.0
	Range	26-84	26-90	26-90	36-84	34-90	34-90
Age group (years) n (%)	< 50	76 (21.4)	99 (28.0)	175 (24.7)	27 (17.4)	29 (21.6)	56 (19.4)
	≥ 50 - < 65	164 (46.2)	152 (43.1)	316 (44.6)	83 (53.5)	60 (44.8)	143 (49.5)
	≥ 65 - < 75	91 (25.6)	76 (21.5)	167 (23.6)	37 (23.9)	28 (20.9)	65 (22.5)
	≥ 75	24 (6.8)	26 (7.4)	50 (7.1)	8 (5.2)	17 (12.7)	25 (8.7)
Sex n (%)	Male	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)	2 (1.3)	0	2 (0.7)
	Female	352 (99.2)	349 (98.9)	701 (99.0)	153 (98.7)	134 (100)	287 (99.3)
Race n (%)	Black or African American	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)
	Asian	95 (26.8)	94 (26.6)	189 (26.7)	48 (31.0)	35 (26.1)	83 (28.7)
	White	201 (56.6)	206 (58.4)	407 (57.5)	75 (48.4)	76 (56.7)	151 (52.2)
	Other ^a	52 (14.6)	47 (13.3)	99 (14.0)	29 (18.7)	21 (15.7)	50 (17.3)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	31 (8.8)	31 (8.8)	62 (8.8)	14 (9.0)	10 (7.5)	24 (8.3)
	Not Hispanic or Latino	323 (91.2)	322 (91.2)	645 (91.2)	141 (91.0)	124 (92.5)	265 (91.7)
	Total	354	353	707	155	134	289

Weight (kg)	Mean (SD)	67.7 (16.19)	68.8 (16.90)	68.3 (16.55)	67.9 (14.63)	69.1 (16.81)	68.4 (15.66)
	Median	65.0	66.5	65.7	65.8	66.7	66.0
	Range	34-150	37-147	34-150	44-115	37-124	37-124
Body mass index (kg/m ²)	Mean (SD)	26.2 (5.60)	26.5 (6.17)	26.3 (5.89)	26.4 (5.02)	26.4 (5.93)	26.4 (5.44)
	Median	25.5	25.4	25.4	26.1	25.6	26.0
	Range	15.7-52.3	14.8-59.5	14.8-59.5	17.1-42.2	14.8-45.9	14.8-45.9

	Number (%) of patients					
	Overall Population			Altered Population		
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Total (N = 708)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 155)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)	Total (N = 289)
Overall disease classification						
Metastatic ^a	349 (98.3)	346 (98.0)	695 (98.2)	155 (100)	132 (98.5)	287 (99.3)
Locally advanced ^b	6 (1.7)	6 (1.7)	12 (1.7)	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Missing ^c	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
WHO/ECOG performance status						
(0) Normal activity	224 (63.1)	241 (68.3)	465 (65.7)	93 (60.0)	97 (72.4)	190 (65.7)
(1) Restricted activity	131 (36.9)	111 (31.4)	242 (34.2)	62 (40.0)	36 (26.9)	98 (33.9)
(2) In bed less than or equal to 50% of the time	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.7)	1 (0.3)
AJCC Stage IV	116 (32.7)	118 (33.4)	234 (33.1)	50 (32.3)	44 (32.8)	94 (32.5)
Menopausal status (females only)						
Pre-/Peri-menopausal	65 (18.3)	89 (25.2)	154 (21.8)	23 (14.8)	29 (21.6)	52 (18.0)
Post-menopausal	287 (80.8)	260 (73.7)	547 (77.3)	130 (83.9)	105 (78.4)	235 (81.3)
Receptor status						
ER+/PR+	255 (71.8)	246 (69.7)	501 (70.8)	116 (74.8)	101 (75.4)	217 (75.1)
ER+/PR-	94 (26.5)	103 (29.2)	197 (27.8)	35 (22.6)	31 (23.1)	66 (22.8)
ER+/PR unknown	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (1.3)	4 (2.6)	2 (1.5)	6 (2.1)
ER- ^d	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	0
Type of endocrine resistance						
Primary	127 (35.8)	135 (38.2)	262 (37.0)	60 (38.7)	55 (41.0)	115 (39.8)
Secondary	228 (64.2)	218 (61.8)	446 (63.0)	95 (61.3)	79 (59.0)	174 (60.2)
Diabetic status						
Diabetes	34 (9.6)	20 (5.7)	54 (7.6)	18 (11.6)	8 (6.0)	26 (9.0)

No Diabetes	321 (90.4)	333 (94.3)	654 (92.4)	137 (88.4)	126 (94.0)	263 (91.0)
-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Tabela 7 – Resumo das alterações do PIK3CA / AKT1 / PTEN

<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> alteration status	Number (%) of patients		
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Total (N = 708)
Altered	155 (43.7)	134 (38.0)	289 (40.8)
<i>PIK3CA</i> only ^{a, b}	110 (31.0)	92 (26.1)	202 (28.5)
<i>AKT1</i> only ^{a, b}	18 (5.1)	15 (4.2)	33 (4.7)
<i>PTEN</i> only ^{a, b}	21 (5.9)	16 (4.5)	37 (5.2)
<i>PIK3CA</i> and <i>AKT1</i> ^a	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
<i>PIK3CA</i> and <i>PTEN</i> ^a	4 (1.1)	9 (2.5)	13 (1.8)
Non-altered	200 (56.3)	219 (62.0)	419 (59.2)
Known non-altered (confirmed non-altered) ^c	142 (40.0)	171 (48.4)	313 (44.2)
No result (unknown)	58 (16.3)	48 (13.6)	106 (15.0)
FFPE not provided	10 (2.8)	4 (1.1)	14 (2.0)
Not done (preanalytical failure)	39 (11.0)	34 (9.6)	73 (10.3)
Not evaluable (post analytical failure)	9 (2.5)	10 (2.8)	19 (2.7)

^a Mutually exclusive groups.

^b Patients with co-occurring mutations are excluded from single gene count.

^c All patients included in the Overall Population with no qualifying alterations in *PIK3CA*, *AKT1* and *PTEN* in their tumour, as determined by central testing. Patients with unknown *PIK3CA/AKT1/PTEN* alteration status were excluded from this subgroup.

Source: Table 14.1.14.

A descrição das terapêuticas prévias realizadas para cancro de mama avançado/metastático inclui-se na tabela seguinte. Destaca-se que 71,3% dos doentes (72,9% no grupo capivasertib+fulvestrant e 69,4% no grupo placebo+fulvestrant) realizaram terapêutica prévia com inibidor CDK4/6.

Tabela 8 – Terapêuticas prévias dos doentes do ensaio CAPItello-291 (fonte: CSR do estudo CAPItello-291).

Previous treatment classes	Number (%) of patients		
	Capivasertib + Fulvestrant (N=155)	Placebo + Fulvestrant (N=134)	Total (N=289)
Immunotherapy	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Hormonal therapy	155 (100)	134 (100)	289 (100)
Aromatase inhibitor	155 (100)	134 (100)	289 (100)
Tamoxifen	69 (44.5)	57 (42.5)	126 (43.6)
Cytotoxic chemotherapy	92 (59.4)	84 (62.7)	176 (60.9)
Targeted therapy	113 (72.9)	93 (69.4)	206 (71.3)
CDK4/6 inhibitor	113 (72.9)	93 (69.4)	206 (71.3)
Antiangiogenic therapy	3 (1.9)	3 (2.2)	6 (2.1)
Radiopharmaceuticals	0	0	0
PARP Inhibitor	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Biologic Therapy	2 (1.3)	5 (3.7)	7 (2.4)
Experimental Therapy	0	0	0
Other	11 (7.1)	10 (7.5)	21 (7.3)

A descrição das terapêuticas subsequentes realizadas para cancro de mama avançado/metastático inclui-se na tabela seguinte.

Tabela 9 – terapêuticas subsequentes dos doentes do ensaio CAPItello-291 (fonte: CSR do estudo CAPItello-291).

Anti-cancer therapy [a]	Number (%) of patients		
	Capivasertib + Fulvestrant (N=155)	Placebo + Fulvestrant (N=134)	Total (N=289)
Total number of patients	69 (44.5)	70 (52.2)	139 (48.1)
Immunotherapy	4 (2.6)	0	4 (1.4)
Hormonal therapy	18 (11.6)	18 (13.4)	36 (12.5)
Cytotoxic chemotherapy	61 (39.4)	62 (46.3)	123 (42.6)
Targeted therapy	15 (9.7)	14 (10.4)	29 (10.0)
Antiangiogenic therapy	4 (2.6)	4 (3.0)	8 (2.8)
Radiopharmaceuticals	0	0	0
PARP Inhibitor	2 (1.3)	0	2 (0.7)
Biologic therapy	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Experimental therapy	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Other	0	2 (1.5)	2 (0.7)

Resultados de eficácia

Sobrevivência livre de progressão (PFS)

Na população global, observou-se uma redução no risco de progressão a favor do capivasertib + fulvestrant (HR: 0.60; IC 95%: 0.51 – 0.71; $p < 0.001$). A PFS mediana foi de 7.2 meses no braço do capivasertib + fulvestrant comparado com 3.6 meses do braço do placebo + fulvestrant.

Na população com alterações PIK3CA/AKT1/PTEN, na DCO1, tinham sido notificados eventos de PFS em 121 doentes (78,1%) no braço capivasertib e em 115 doentes (85,8%) no braço placebo. A mediana de sobrevivência livre de progressão (avaliada pelo investigador) foi de 7,3 meses (IC95% 5,5-9,0) no grupo capivasertib + fulvestrant, e 3,1 meses (IC95% 2,0-3,7) no grupo placebo + fulvestrant. Verificou-se uma redução de 50% no risco de progressão ou morte no grupo capivasertib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant (razão de riscos 0,50; IC95% 0,38-0,65, $P < 0,001$).

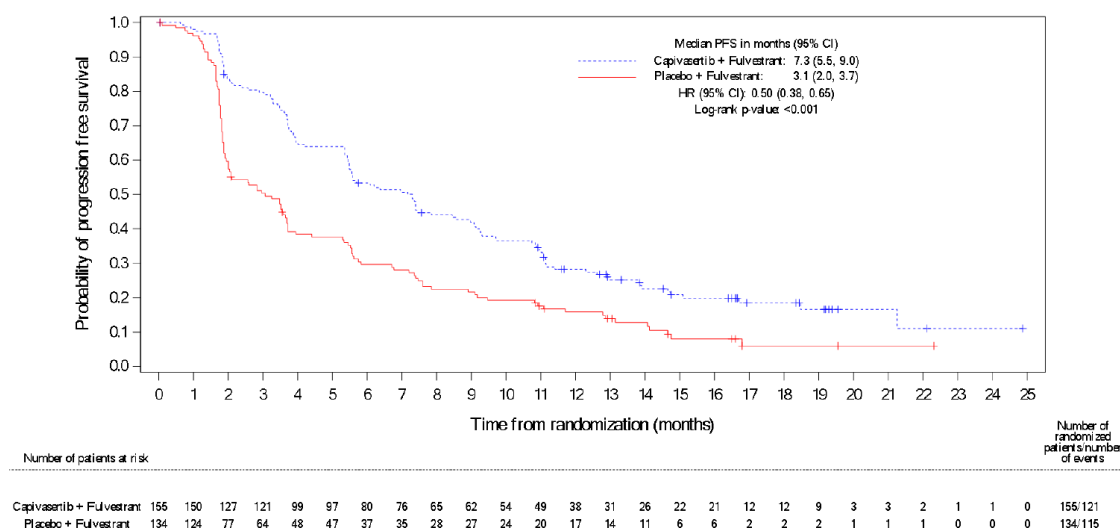


Figura 2 – Gráfico de Kaplan–Meier da PFS por avaliação do investigador no FAS da população com alterações PIK3CA/AKT1/PTEN (DCO1) (fonte: CSR do ensaio CAPItello-291).

Foram conduzidas análises de sensibilidade para a PFS, que foram consistentes com a análise primária. Destacam-se os resultados da PFS com avaliação da progressão da doença por um comité de revisão central independente e ocultado (razão de riscos 0,51, IC95% 0,38 – 0,68; $p < 0,001$).

Adicionalmente, o efeito do tratamento com capivasertib vs. placebo na PFS foi favorável entre a maioria dos subgrupos, não se sugerindo heterogeneidade significativa. Em alguns subgrupos, verificou-se um baixo número de eventos (quimioterapia prévia para doença avançada, metástases ósseas exclusivamente, e estado pré/peri-menopáusico), o que resultou numa amplitude importante dos IC95%.

Sobrevivência global

À data da DCO1, os dados de OS encontravam-se 25% maduros no braço do capivasertib + fulvestrant (87 eventos / 355 doentes) e aproximadamente 30% maduros no braço placebo (108 eventos/353 doentes).

Na população global, observou-se uma redução de 26% no risco de morte a favor do capivasertib + fulvestrant (HR: 0.74; IC 95%: 0.56 – 0.98). A OS aos 18 meses foi de 73.9% para o braço de capivasertib + fulvestrant e 65.0% para o braço placebo + fulvestrant.

Na população com alterações PIK3CA/AKT1/PTEN, verificaram-se 41 eventos (26,6%) no braço capivasertib + fulvestrant e 46 (34,3%) no braço placebo + fulvestrant. Foi observada uma redução de 31% no risco de morte no braço capivasertib + fulvestrant, em comparação com os doentes no braço placebo + fulvestrant (razão de riscos 0,69; IC95% 0,45-1,05; p-value não disponível). As medianas de SG não foram atingidas em nenhum dos grupos de tratamento.

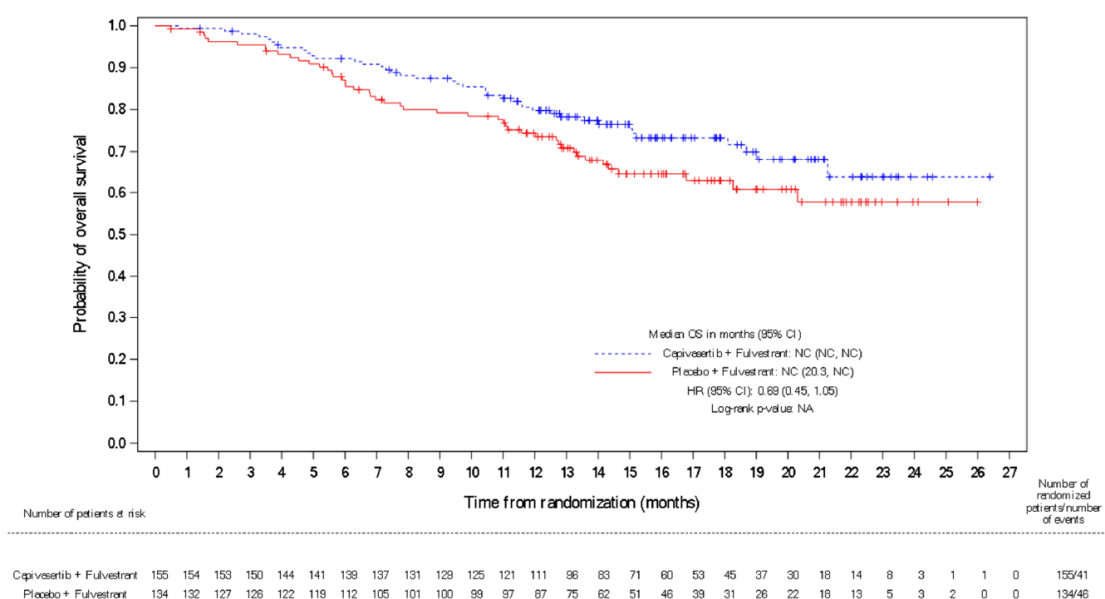


Figura 3 - Gráfico de Kaplan–Meier para OS no FAS da população com alterações (DCO1) (fonte: CSR do ensaio CAPItello-291).

Taxa de resposta

A taxa de resposta global não foi testada formalmente na DCO1. A ORR avaliada pelo investigador através dos critérios RECIST v1.1 para os doentes com doença mensurável na linha de base, para a população mutada, foi de 28,8% no braço capivasertib + fulvestrant e de 9,7% no braço placebo + fulvestrant (odds ratio 3,93, IC95% 1,93-8,04, p-value não disponível). A taxa de resposta para a população global do estudo é apresentada na tabela seguinte.

Tabela 10 - Regressão logística para a taxa de resposta global avaliada pelo investigador (DCO1) (fonte: CSR do ensaio CAPItello-291).

		N	Number (%) of patients with response	Adjusted response rate (%) ^a	Comparison between groups	
					Odds ratio	95% CI
Overall Population	Capivasertib + fulvestrant	310	71 (22.9)	24.2	2.19	1.42, 3.36
	Placebo + fulvestrant	320	39 (12.2)	12.7		
Altered Population	Capivasertib + fulvestrant	132	38 (28.8)	32.1	3.93	1.93, 8.04
	Placebo + fulvestrant	124	12 (9.7)	10.7		

Notas: Na população com alterações, a análise foi realizada através de regressão logística ajustada para uso anterior de inibidores CDK4/6 (sim vs. não) em doentes com doença mensurável. N = número de doentes com doença mensurável na linha de base em cada grupo de tratamento. ORR determinada segundo os critérios RECIST v1.1.

Duração da resposta

Nos doentes com RC ou RP (38 e 12 nos braços capivasertib e placebo, respectivamente), a mediana de duração de resposta foi semelhante no braço capivasertib + fulvestrant em comparação com o braço placebo + fulvestrant (9,4 meses vs 8,6 meses, respetivamente), na população mutada. Os resultados para a população global do estudo são apresentados na tabela.

Tabela 11 – Duração de resposta no ensaio CAPiello-291 (fonte: CSR do ensaio CAPiello-291).

	Overall Population		Altered Population	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 155)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)
Number of responders	71	39	38	12
Number of responders who subsequently progressed or died	38	24	22	8
Duration of response from onset of response (months) ^{a, b}				
25th percentile	5.8	5.0	6.1	5.0
Median	9.8	8.4	9.4	8.6
75th percentile	20.3	17.6	19.5	9.2
Percentage remaining in response ^b				
at 3 months	91.3	89.3	89.5	90.9
at 6 months	73.6	63.5	76.2	70.7
at 9 months	57.2	45.4	52.1	40.4
Time to onset of response (months) ^c				
25th percentile	1.8	1.9	1.8	2.1
Median	3.5	3.5	3.6	4.7
75th percentile	3.9	5.7	3.7	7.2

Qualidade de vida

A taxa de questionários completos foi inferior ao esperado no braço de placebo, comparativamente ao braço tratado com capivasertib, desde a linha de base. As alterações nos valores médios desde a linha de base foram semelhantes entre braços de tratamento, não se verificando diferenças favoráveis ou desfavoráveis. A avaliação da qualidade de vida foi apenas exploratória, sem significado estatístico.

EORTC QLQ-C30

Estavam disponíveis dados do questionário EORTC QLQ-C30 até ao ciclo 10 para a população mutada; para além deste ciclo, os dados para esta população foram excluídos da análise, dado que foram registadas menos de 20 observações no braço placebo.

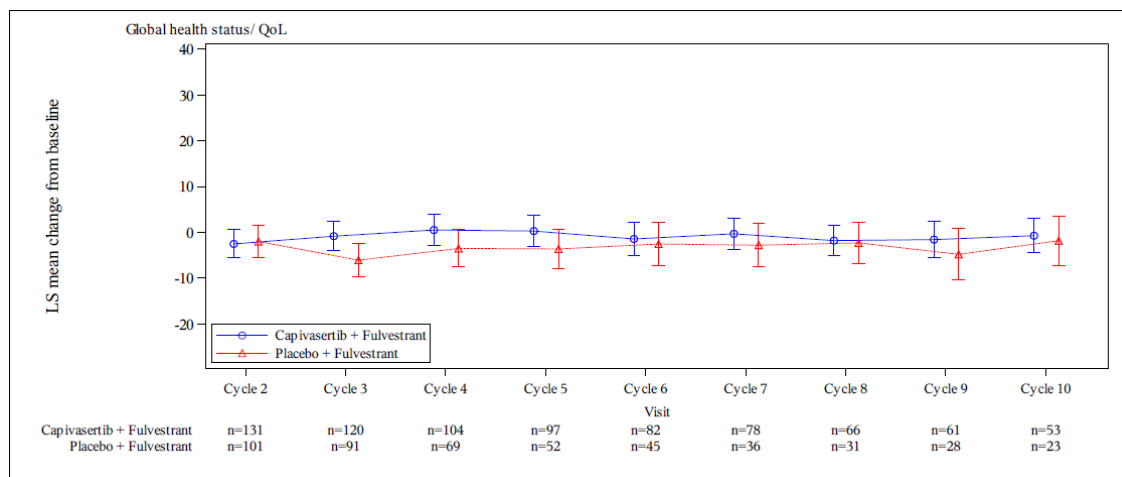


Figura 4 - Variação em relação ao *baseline* para o *global health status* da escala EORTC QLQ-C30, por visita (conjunto de análise completo do subgrupo com alterações da via PIK3CA/AKT/PTEN) (fonte: CSR do ensaio CAPitello-291).

Durante os primeiros 10 ciclos de tratamento, não houve alterações clinicamente significativas no estado de saúde global/QoL. No entanto, verificou-se um agravamento da diarreia clinicamente significativo do braço do capivasertib.

EORTC QLQ-BR23

A taxa de questionários completos parece ter sido inferior no braço de placebo, não sendo clara a taxa de omissos. O tempo até deterioração nas subescalas do questionário EORTC QLQ-BR23 refletiu o observado na população global. Na linha de base, as pontuações foram semelhantes em ambos os braços de tratamento e sugeriram função intermédia-a-alta (pontuações medianas ≥ 55) e baixa sintomatologia (pontuações medianas < 20), com exceção para perspetiva futura e desconforto por perda de cabelo (perda de cabelo pode ser atribuída a doentes tratados com quimioterapia prévia à inclusão no estudo). O risco de deterioração com significado clínico foi comparável entre braços para todas as escalas.

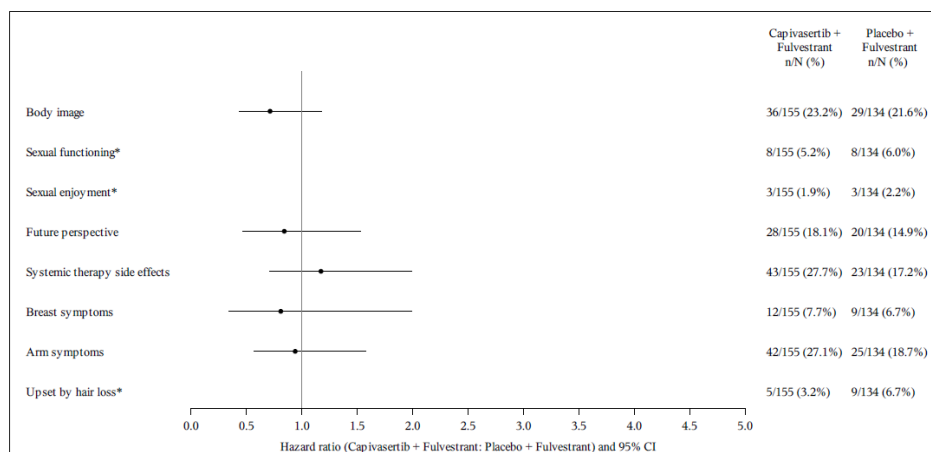


Figura 5 – Tempo até deterioração - EORTC QLQ-BR23, *forest plot*, por escala (conjunto de análise completo do subgrupo com alterações da via PIK3CA/AKT/PTEN) (fonte: CSR do ensaio CAPItello-291).

EQ-5D e VAS

A taxa de questionários completos foi inferior no braço de placebo a partir do ciclo 2, não sendo clara a taxa de omissos. Na população mutada, na DCO1, não se observaram alterações significativas no índice de utilidade EQ-5D em ambos os braços de tratamento.

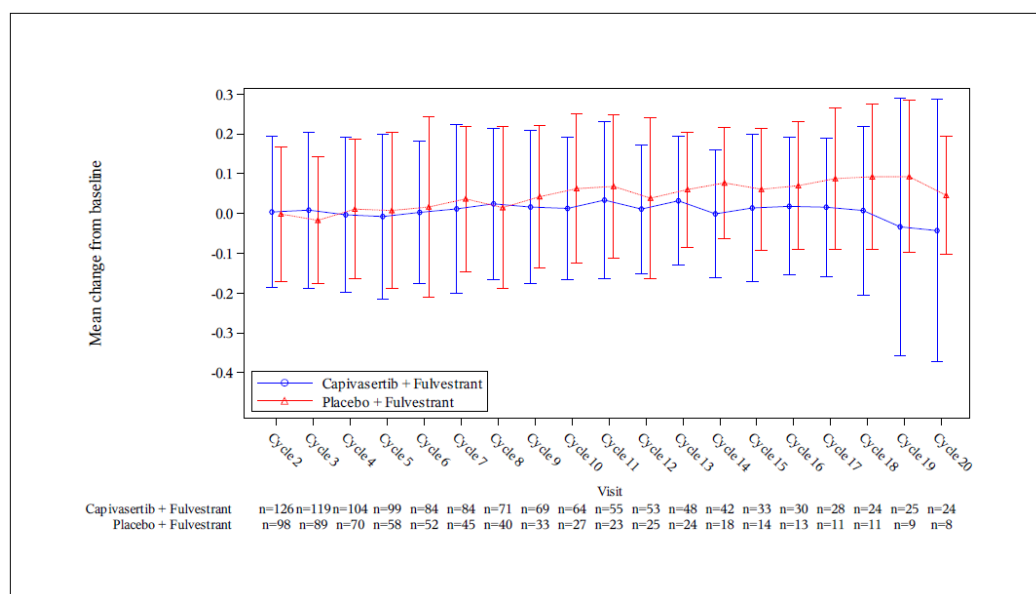


Figura 6 - Pontuação do índice EQ-5D, mudança em relação ao valor inicial, por visita, Média (DP) (conjunto de análise completo do subgrupo com alterações da via PIK3CA/AKT/PTEN) (fonte: CSR do ensaio CAPItello-291).

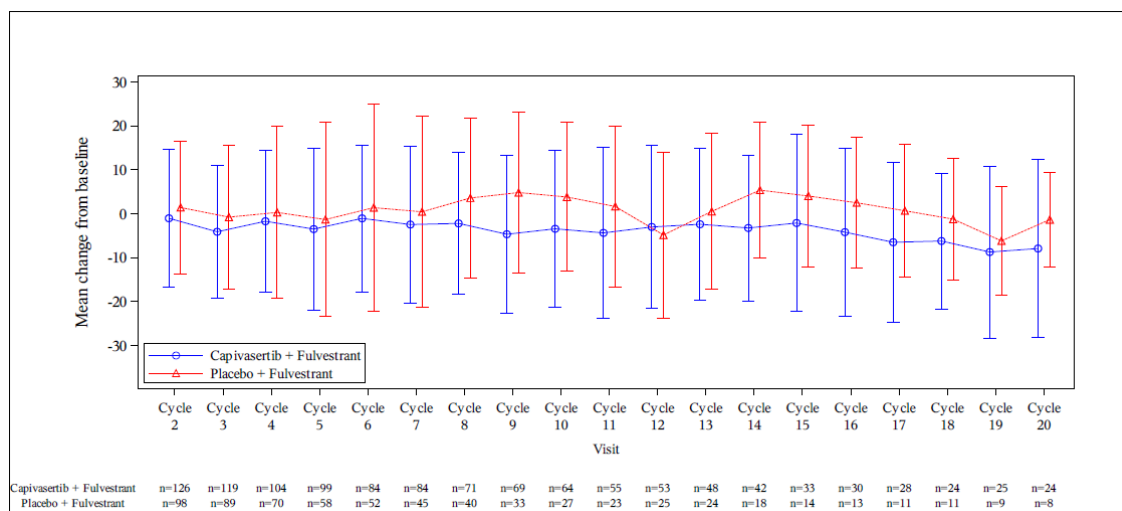


Figura 7 - Pontuação EQ-VAS, mudança em relação ao valor inicial, por visita, Média (DP) (conjunto de análise completo do subgrupo com alterações da via PIK3CA/AKT/PTEN) (fonte: CSR do ensaio CAPItello-291)

Resultados de segurança

Os dados de segurança apresentados nesta secção são referentes ao subgrupo de doentes com tumores com pelo menos uma alteração PIK3CA/AKT1/PTEN incluídos no estudo que receberam pelo menos uma dose de medicamento do estudo (fulvestrant, capivasertib, placebo). No braço capivasertib + fulvestrant, a população de segurança foi semelhante à população incluída no estudo. No braço placebo + fulvestrant, a população de segurança não incluiu um doente que foi aleatorizado, mas subsequentemente não recebeu tratamento.

O número de ciclos de tratamento recebidos foi de 6.0 no braço do capivasertib e 4.0 no braço placebo, não existindo diferenças entre a população global do estudo e a população mutada.

Taxa de eventos adversos

No braço capivasertib + fulvestrant, ocorreram eventos adversos em 97,4% *versus* 84,3% no braço placebo + fulvestrant, na população mutada. Os eventos adversos mais frequentes de qualquer grau foram diarreia (76,8% no braço capivasertib + fulvestrant *versus* 18,8% no braço placebo + fulvestrant), náuseas (34,8% vs. 13,5%), fadiga (22,6% vs. 13,5%) e vômitos (20,8% vs 12,9%).

O perfil e percentagem de eventos adversos foi semelhante na população global do estudo.

Tabela 12 – Eventos Adversos mais comuns (Frequência > 10% em qualquer dos braços de tratamento) (fonte: CSR do ensaio CAPItello-291)

MedDRA Preferred term	Number(%) of patients [a]	
	Capivasertib + Fulvestrant (N=155)	Placebo + Fulvestrant (N=133)
Patients with any AE	151 (97.4)	112 (84.2)
Diarrhoea	119 (76.8)	25 (18.8)
Nausea	54 (34.8)	18 (13.5)
Fatigue	35 (22.6)	18 (13.5)
Rash maculo-papular	32 (20.6)	2 (1.5)
Vomiting	32 (20.6)	9 (6.8)
Rash	31 (20.0)	8 (6.0)
Decreased appetite	27 (17.4)	10 (7.5)
Headache	27 (17.4)	16 (12.0)
Stomatitis	27 (17.4)	6 (4.5)
Hyperglycaemia	26 (16.8)	5 (3.8)
Pruritus	24 (15.5)	6 (4.5)
Asthenia	22 (14.2)	17 (12.8)
Constipation	18 (11.6)	12 (9.0)
Arthralgia	17 (11.0)	17 (12.8)
Aspartate aminotransferase increased	16 (10.3)	11 (8.3)
Urinary tract infection	16 (10.3)	7 (5.3)

a Number (%) of patients with AEs, sorted in descending frequency of preferred term in the capivasertib + fulvestrant treatment arm.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those.

AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing;

AEs occurring up to 30 days (+ 7 days) following date of last dose are reported. MedDRA version 25.0

Globalmente, a maioria dos doentes nos dois braços de tratamento apresentaram eventos adversos com um grau máximo notificado de 1 ou 2:

- Foram notificados eventos adversos de Grau 1 em 13,5% e 31,6% dos doentes no braço capivasertib + fulvestrant e no braço placebo + fulvestrant, respectivamente
- Foram notificados eventos adversos de Grau 2 em 41,9% e 36,8% dos doentes no braço capivasertib + fulvestrant e no braço placebo + fulvestrant, respetivamente.

Taxa de eventos adversos G3-4

Na DCO1, uma proporção mais elevada de doentes no braço capivasertib + fulvestrant tinha apresentado eventos adversos grau 3 ou superior em comparação com os doentes no braço placebo + fulvestrant (19,4% vs 3,0%).

Tabela 13 - Eventos Adversos mais comuns de Grau 3 ou superior segundo o CTCAE (Frequência > 2% no braço Capivasertib + Fulvestrant) (SAS).

MedDRA Preferred term	Number (%) of patients [a]	
	Capivasertib + Fulvestrant (N=155)	Placebo + Fulvestrant (N=133)
Patients with any AE	30 (19.4)	4 (3.0)
Diarrhoea	19 (12.3)	1 (0.8)
Rash maculo-papular	10 (6.5)	0
Anaemia	3 (1.9)	3 (2.3)

a Number (%) of patients with AEs, sorted in descending frequency of preferred term in the Capivasertib + Fulvestrant treatment group.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing; AEs occurring up to 30 days (+ 7 days) following date of last dose are reported. CTCAE version 5 (23 September 2018). MedDRA version 25.0.

Verificou-se uma maior proporção de doentes com eventos adversos de Grau 3 no braço capivasertib + fulvestrant (37,4% em comparação com 9,8%). Adicionalmente, observou-se um número semelhante de doentes com eventos adversos de Grau 4 nos dois grupos:

- Braço capivasertib + fulvestrant: 3,2%
- Braço placebo + fulvestrant: 5,3%

Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos

A taxa de descontinuação de capivasertib/placebo foi de 6,5% no braço capivasertib + fulvestrant *versus* 0,8% no braço placebo + fulvestrant. Os eventos adversos que levaram mais frequentemente a descontinuação do tratamento com capivasertib/placebo encontram-se descritos na tabela seguinte.

Tabela 14 - Eventos Adversos que Levaram à Descontinuação de Capivasertib/Placebo Apenas, Relatados em ≥ 2 Pacientes, por Termo Preferido (SAS).

System organ class/MedDRA preferred term	Number(%) of patients [a]	
	Capivasertib + Fulvestrant (N=155)	Placebo + Fulvestrant (N=133)
Patients with any AE leading to discontinuation of Capivasertib/placebo only	10 (6.5)	1 (0.8)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (0.6)	0
Hypersensitivity	1 (0.6)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (1.3)	0
Paresthesia	1 (0.6)	0
Presyncope	1 (0.6)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (0.6)	0
Dyspnoea	1 (0.6)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (2.6)	1 (0.8)
Vomiting	2 (1.3)	1 (0.8)
Diarrhoea	1 (0.6)	0
Nausea	1 (0.6)	1 (0.8)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	7 (4.5)	0
Rash maculo-papular	3 (1.9)	0
Drug eruption	1 (0.6)	0
Pruritus	1 (0.6)	0
Rash	1 (0.6)	0
Urticaria	1 (0.6)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (0.6)	0
Acute kidney injury	1 (0.6)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (0.6)	0
Asthenia	1 (0.6)	0
Pyrexia	1 (0.6)	0
INVESTIGATIONS	1 (0.6)	0
Body temperature increased	1 (0.6)	0

a Rash as an AESI grouped term (including Rash, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic) leading to discontinuation of capivasertib/placebo were reported at an incidence of 4.5% in the capivasertib + fulvestrant arm, and 0% in the placebo + fulvestrant arm.

Data are presented in order of frequency in the capivasertib + fulvestrant arm, and then alphabetically.

Patients with multiple AEs leading to discontinuation of study medication are counted once for each PT.

Adverse events with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing; AEs occurring up to 30 days (+ 7 days) following date of last dose are reported.

MedDRA version 25.0.

Mortalidade relacionada com o medicamento

Na DCO1, 41 doentes (26,5%) no braço capivasertib + fulvestrant e 46 doentes (34,3%) no braço placebo + fulvestrant tinham falecido. A maioria das mortes foram relacionadas apenas com cancro da mama.

Foram notificados eventos adversos de Grau 5 em 2 doentes (1,3%) no braço capivasertib + fulvestrant (sépsis em um doente e enfarte agudo do miocárdio noutro doente) e em um doente (0,8%) no braço placebo + fulvestrant (infecção COVID-19).

Revisão sistemática da literatura

Procedimentos

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o capivasertib e os restantes comparadores, foram considerados os resultados de comparações indiretas, nomeadamente de uma meta-análise em rede (NMA).

Os comparadores de interesse selecionados foram:

- Capivasertib 400mg (duas vezes por dia durante 4 dias seguido de 3 dias sem tratamento) com fulvestrant 500 mg / mês
- Fulvestrant 250 mg ou 500 mg / mês (na prática clínica é apenas utilizada a dose de 500 mg / mês)
- Exemestano 25 mg/dia
- Everolimus, 10mg mais exemestano 25mg
- Fulvestrant + inibidores CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib)

Pesquisa

Relativamente à revisão sistemática da literatura, a pesquisa foi realizada em Março de 2023 (tendo sido atualizada em Agosto de 2023, previamente à data do PICO definido pela CATS) em diversas bases de dados (nomeadamente Embase, MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Cochrane Database of Systematic Reviews*), registos de ensaios clínicos (nomeadamente *WHO international clinical trials registry platform*, *EU clinical trial registry* e *Health Canada Clinical Trials Database*), bem como em fontes de literatura cinzenta (conferências), tendo sido seguidas as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-analyses* (PRISMA) e da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR). Foi considerada evidência publicada de RCTs (fase II a IV), ensaios monobraço

e revisões sistemáticas/meta-análises que avaliaram a eficácia e/ou segurança de qualquer terapêutica farmacológica usada para o tratamento de doentes adultos com cancro de mama com receptores hormonais positivos, HER2 negativo/misto/desconhecido, irressecável e/ou metastático, que realizaram uma terapêutica endócrina em contexto adjuvante ou avançado, que incluíram como medidas de resultado a sobrevivência livre de progressão, a sobrevivência global, medidas de segurança e/ou qualidade de vida. Os critérios de elegibilidade aplicados aos resultados das pesquisas apresentam-se detalhadamente no quadro seguinte.

Tabela 15 – Critérios de elegibilidade da NMA (fonte: Network meta-analysis of capivasertib plus fulvestrant versus alternative treatments for HR+/HER2- advanced breast cancer after prior endocrine therapy, AstraZeneca, julho 2024).

Criteria	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with HR-positive, HER2-negative or HER2-mixed/NR/unknown unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with endocrine therapy in the (neo)adjuvant or advanced setting	Patients with HER2-positive breast cancer
Intervention	Any pharmacological treatment for advanced breast cancer	
Comparator	No restriction	
Outcomes	<i>Efficacy, including but not limited to:</i> • PFS • OS <i>Safety, including but not limited to:</i> • All-grade AE • All-grade SAE • All-grade TRAE • All-grade serious TRAE • Adverse events leading to death • Diarrhoea • Rash • Hyperglycaemia <i>Tolerability</i> <i>Health related quality of life</i>	
Study design	• Prospective RCTs (Phase 2–4), with no restriction on blinding[§] • Single-arm clinical trials[§] • Systematic reviews/meta-analyses^{††}	• Real-world studies of any design • <i>In vitro</i> studies and preclinical studies • Editorials
Geography	No restriction	
Date of publication	No restriction for full publications; last 3 years (2020 onwards) for conference abstracts	
Language of publication	No restriction ^{‡‡}	

Abbreviations: AE: adverse event; HER2: human epidermal growth factor 2; HR: hormone receptor; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; RCT: randomised controlled trial; SAE: serious adverse event; TRAE: treatment-related adverse event

Processo de seleção e diagramas

O resultado do processo de seleção dos estudos encontra-se documentado no diagrama incluído abaixo. A seleção das publicações teve uma primeira fase de revisão de títulos e abstracts por dois revisores de forma independente. Os artigos não excluídos foram revistos por dois investigadores independentes na segunda fase. Se não existisse consenso, um terceiro investigador era envolvido. A extração dos dados foi realizada por um revisor, recorrendo a um formulário padronizado de extração de dados, tendo todos os dados extraídos sido validados por um segundo revisor. As discrepâncias sido resolvidas após discussão com um terceiro revisor.

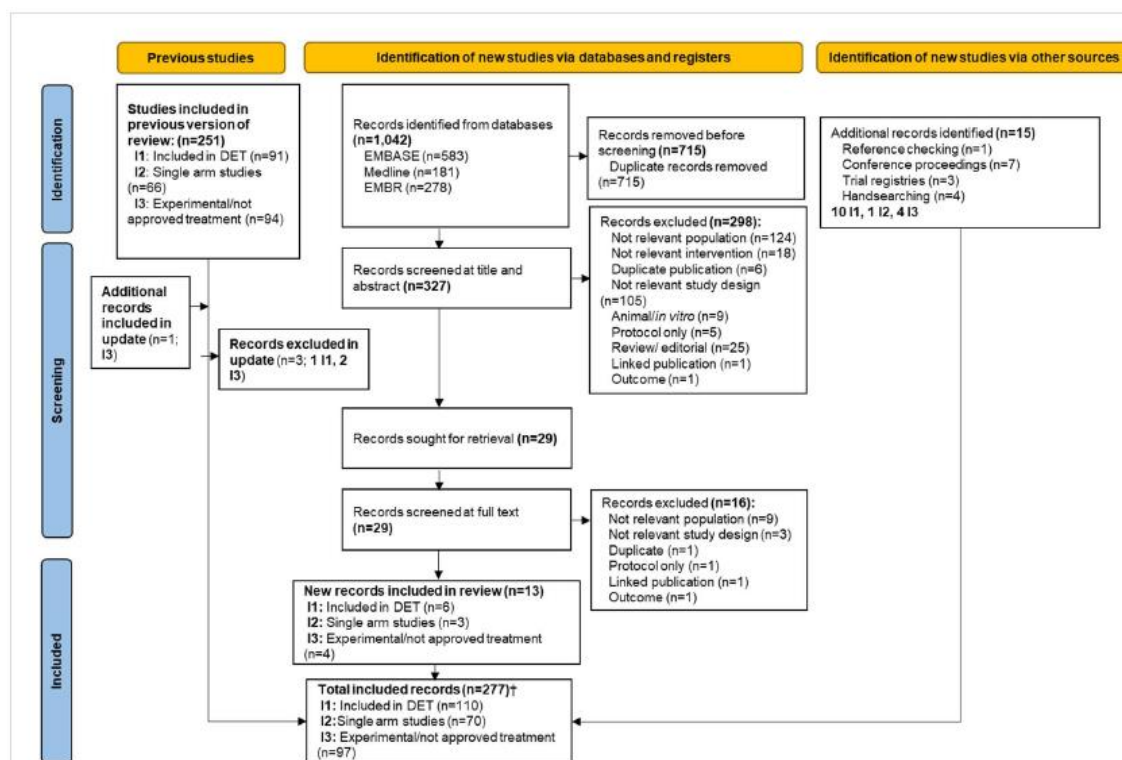


Figura 8 – Diagrama do processo de seleção de estudos (fonte: Network meta-analysis of capivasertib plus fulvestrant versus alternative treatments for HR+/HER2- advanced breast cancer after prior endocrine therapy, AstraZeneca, julho 2024).

Características dos estudos selecionados

Foram identificadas 277 publicações distintas, tendo sido consideradas para inclusão na NMA 110 publicações, correspondentes a 33 RCTs únicos. As restantes 167 publicações foram

excluídas (70 por serem estudos de braço único e 97 por terem considerado intervenções não aprovadas).

Risco de viés

A qualidade das publicações foi avaliada por dois revisores independentemente, tendo as discrepâncias sido resolvidas após discussão com um terceiro revisor. Os riscos de viés dos RCTs foram avaliados com recurso à *Cochrane risk of bias (ROB) 2 tool*, tendo os restantes sido avaliados com recurso à *The Cochrane risk of bias tool for non-randomised studies of interventions (ROBINS-I) tool*. Os resultados da avaliação de qualidade não foram submetidos.

Adequabilidade e descrição da meta-análise em rede

A avaliação da adequabilidade da NMA considerou três fases distintas: rede de evidência de melhor cenário, avaliação de heterogeneidade e redes de evidência específica para resultados. Os 33 estudos incluídos na SLR foram considerados na avaliação de adequabilidade para inclusão na NMA. A rede do cenário base foi traçada para comparar capivasertib (mais fulvestrant 500 mg) com outros tratamentos aprovados para cancro da mama HR positivo, HER2 negativo, ou HER2 misto/NR/desconhecido irressecável e/ou metastático tratado anteriormente com terapêutica endócrina em contexto (neo)adjuvante ou avançado.

A NMA utilizou dados clínicos de 13 estudos clínicos identificados na revisão sistemática da literatura com indicadores clínicos para pelo menos um dos comparadores identificados na matriz de avaliação. Os restantes 20 estudos foram excluídos por considerarem comparadores tais como quimioterapia, conjugados anticorpo-fármaco (trastuzumab deruxtecano, sacituzumab govitecano) e alpelisib. Para além disso, estudos foram excluídos porque não podiam ser ligados à rede principal com capivasertib e/ou ligados a um tratamento que não é do âmbito desta NMA. Estes incluem 4 estudos que avaliam um inibidor da CDK4/6 + letrozol *versus* letrozol em monoterapia, 5 estudos que avaliaram um inibidor CDK4/6 + terapia endócrina *versus* terapêutica padrão (fulvestrant em monoterapia ou quimioterapia), e 6 estudos que continham um braço de tratamento com um inibidor da aromatase à escolha do investigador. As principais características desses estudos são apresentadas na tabela seguinte.

Tabela 16 – características dos estudos considerados para as comparações indirectas (fonte: Network meta-analysis of capivasertib plus fulvestrant versus alternative treatments for HR+/HER2- advanced breast cancer after prior endocrine therapy, AstraZeneca, julho 2024).

Study	PFS	OS	Intervention	Comparator	Sample size	Region	HR status	HER2 status	AKT status	Prior treatment
CAPitello-291 [3]	✓	✓	Capivasertib + fulvestrant 500	Fulvestrant 500	708	Multi.	HR+	HER2-neg	Altered subgroup	ET +/- CDK
FAKTION [2]	✓	✓	Capivasertib + fulvestrant 500	Fulvestrant 500	140	UK	HR+	HER2-neg	Altered subgroup	ET +/- CDK
BOLERO-2 [26]	✓	✓	Everolimus + exemestane	Exemestane	724	Multi.	HR+	HER2-neg	NA	ET, no CDK
BOLERO-5 [27]	✓	✗	Everolimus + exemestane	Exemestane	159	China	HR+	HER2-neg	NA	ET, no CDK
EFFECT [22]	✓	✗	Fulvestrant 250	Exemestane	693	Multi.	HR+	Mixed/unkn	NA	ET, no CDK
SOFEA [23]	✓	✓	Fulvestrant 250	Exemestane	723	Multi.	HR+	Mixed/unkn	NA	ET, no CDK
CONFIRM [20]	✓	✓	Fulvestrant 500	Fulvestrant 250	736	Multi.	HR+	Mixed/unkn	NA	ET, no CDK
FRIEND [28]	✓	✗	Fulvestrant 500	Exemestane	144	China	HR+	HER2-neg	NA	ET, no CDK
Zhang 2016 [21]	✓	✗	Fulvestrant 500	Fulvestrant 250	221	China	HR+	Mixed/unkn	NA	ET, no CDK
MONALEESA-3 [29]	✓	✓	Ribociclib + fulvestrant 500	Fulvestrant 500	726	Multi	HR+	HER2-neg	NA	ET, no CDK
MONARCH 2 [30]	✓	✓	Abemaciclib + fulvestrant 500	Fulvestrant 500	713	Multi	HR+	HER2-neg	NA	ET, no CDK
MONARCH plus [31]	✓	✗	Abemaciclib + fulvestrant 500	Fulvestrant 500	463	Multi	HR+	HER2-neg	NA	ET, no CDK
PALOMA-3 [32]	✓	✓	Palbociclib + fulvestrant 500	Fulvestrant 500	521	Multi	HR+	HER2-neg	NA	ET, no CDK

Heterogeneidade

Foram avaliadas as principais fontes de heterogeneidade relevantes para a NMA, que incluiu o desenho dos estudos, características dos doentes e risco de viés. As características demográficas e clínicas basais foram resumidas na tabela seguinte. A comparação sugere variação limitada na idade, ECOG PS e prevalência de doença visceral, e diferenças consideráveis no uso prévio de inibidores CDK4/6, status HER2, status de alteração na via AKT, região, estado menopáusico e linha terapêutica.

Tabela 17 – Dados de *baseline* e potenciais fontes de heterogeneidade dos estudos incluídos – (fonte: Network meta-analysis of capivasertib plus fulvestrant versus alternative treatments for HR+/HER2- advanced breast cancer after prior endocrine therapy, AstraZeneca, julho 2024).

Study	Treatment arm	Sample size	Age (54-67yrs)	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG Unknown	Post-menopausal status	Prior CDK4/6 use	Visceral mets	HER2+	HER2-	HER2+ Unknown	AKT+	AKT-	AKT Unknown	First-line	Second-line	Unknown
CAPitello-291 (2023)	Capivasertib + fulvestrant 500mg	355																	
CAPitello-291 (2023)	Fulvestrant 500mg	353																	
FAKTION (2020)	Capivasertib + fulvestrant 500mg	69																	
FAKTION (2020)	Fulvestrant 500mg	71																	
BOLERO-2 (2012)	Everolimus + exemestane	485																	
BOLERO-2 (2012)	Exemestane	239																	
EFFECT (2006)	Fulvestrant 250mg	351																	
EFFECT (2006)	Exemestane	342																	
ICT01500951 (2016)	Fulvestrant 500mg	111																	
ICT01500951 (2016)	Fulvestrant 250mg	110																	
CONFIRM (2010)	Fulvestrant 500mg	362																	
CONFIRM (2010)	Fulvestrant 250mg	374																	
FRIEND (2023)	Fulvestrant 500mg	77																	
FRIEND (2023)	Exemestane	67																	
SOFEA (2013)	Fulvestrant 250mg	231																	
SOFEA (2013)	Exemestane	249																	
MONALEESA-2* (2016)	Ribociclib + fulvestrant 500mg	236																	
MONALEESA-2* (2016)	Fulvestrant 500mg	109																	
MONARCH 2 (2017)	Abemaciclib + fulvestrant 500mg	446																	
MONARCH 2 (2017)	Fulvestrant 500mg	223																	
PALOMA-3 (2015)	Palbociclib + fulvestrant 500mg	347																	
PALOMA-3 (2015)	Fulvestrant 500mg	174																	
MONARCH plus* (2020)	Abemaciclib + fulvestrant 500mg	104																	
MONARCH plus* (2020)	Fulvestrant 500mg	53																	

Endpoints e análise estatística

As medidas de resultado selecionadas foram a sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG). Não foram efetuadas comparações de segurança.

A população de interesse incluía doentes com cancro da mama avançado, com RH+/ HER2 -, com progressão da doença durante ou da sequência de tratamento com inibidores CDK4/6, que testaram positivo para uma alteração da via AKT, incluindo PIK3CA, AKT1 e/ou PTEN.

A meta-análise em rede foi realizada com uma estrutura Bayesiana, recorrendo a dois modelos para as análises de SG e SLP, o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos aleatórios.

Resultados de eficácia

A figura seguinte representa o diagrama da rede para a sobrevivência livre de progressão. A maioria dos estudos (12 em 13), inclui uma população sem exposição prévia a inibidores CDK4/6. A exposição prévia a este tratamento não foi considerada um modificador de efeito e estes resultados foram considerados generalizáveis a uma população previamente exposta a inibidores CDK4/6. A NMA foi realizada usando a população com alterações da via AKT dos estudos CAPitello-291 e FAKTION, e numa população não selecionada para alterações dessa via

nos restantes estudos (assumindo que alterações da via AKT não modificariam o efeito do tratamento dos comparadores).

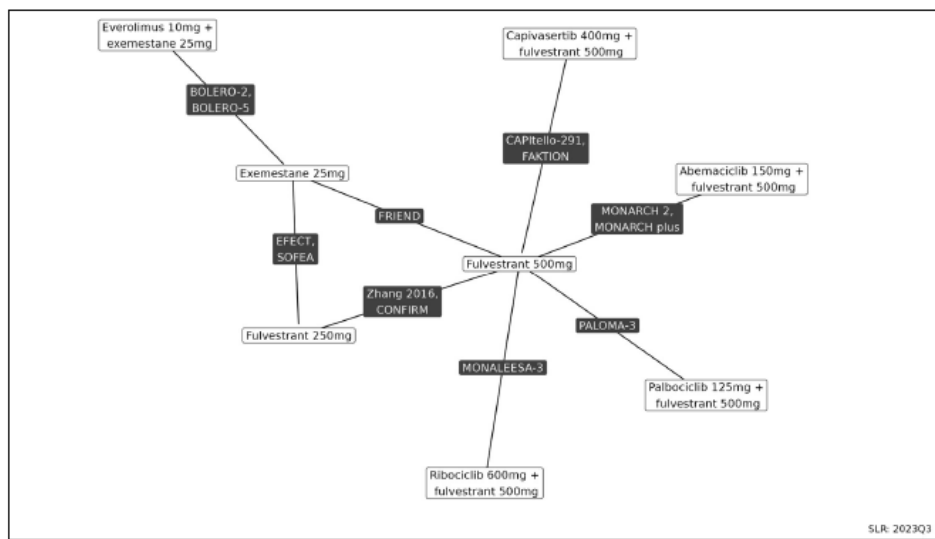


Figura 9 – NMA para a SLP (fonte: Network meta-analysis of capivasertib plus fulvestrant versus alternative treatments for HR+/HER2- advanced breast cancer after prior endocrine therapy, AstraZeneca, Julho 2024).

Tabela 18 - Estudos incluídos na NMA para avaliação da SLP

Study	Treatment	Assessment	Study design	Sample size	Effect estimates, HR (95% confidence interval)
BOLERO-2 [26, 38]	E+E	Investigator	P3 DB	485	0.45 (0.38, 0.54)
	Exe			239	
BOLERO-5 [27]	E+E	Investigator	P2 DB	80	0.52 (0.38, 0.71) [90%]
	Exe			79	
CAPItello-291 [3]	Capivasertib + Fulv 500	Investigator	P3 DB	155	0.50 (0.38, 0.65)

Study	Treatment	Assessment	Study design	Sample size	Effect estimates, HR (95% confidence interval)
	Fulv 500			134	
CONFIRM [20]	Fulv 500	Not reported	P3 DB	362	0.78 (0.67, 0.92)
	Fulv 250			374	
EFFECT [22]	Fulv 250	Not reported	P3 DB	351	0.97 (0.82, 1.14)
	Exe			342	
FAKTION [39]	Capivasertib + Fulv 500	Investigator	P2 DB	34	0.36 (0.20, 0.65)
	Fulv 500			29	
FRIEND [28]	Fulv 500	Investigator	P2 OL	73	0.62 (0.42, 0.91)
	Exe			57	
	Capecitabine			156	
MONALEESA-3 [29]	Ribociclib + Fulv 500	Investigator	P3 DB	484	0.59 (0.48, 0.73)
	Fulv 500			242	
MONARCH 2 [30]	Abemaciclib + Fulv 500	Investigator	P3 DB	446	0.55 (0.45, 0.68)
	Fulv 500			223	
MONARCH plus [31]	Abemaciclib + Fulv 500	Investigator	P3 DB	104	0.38 (0.24, 0.59)
	Fulv 500			53	
PALOMA-3 [32]	Palbociclib + Fulv 500	Investigator	P3 DB	347	0.42 (0.32, 0.56)
	Fulv 500			174	
SOFEA [23]	Fulv 250	Investigator	P3 DB	231	0.92 (0.77, 1.11)
	Exe			249	
NCT01300351 [21]	Fulv 500	Investigator	P3 DB	111	0.75 (0.54, 1.03)
	Fulv 250			110	

Abbreviations: DB: Double blind; E+E: Everolimus plus exemestane, Exe: Exemestane, Fulv 500: Fulvestrant 500g, Fulv 250: Fulvestrant 250mg; OL: Open label; P2: Phase 2 and P3: Phase 3

Notes: * based on stratified multivariate cox regression analysis with adjustment for imbalances in baseline characteristics.

Relativamente aos resultados de SLP, retiram-se as seguintes conclusões:

- Existe um benefício de capivasertib + fulvestrant, em relação às várias terapêuticas endócrinas em monoterapia;
- Não foi demonstrado benefício de capivasetib + fulvestrant em relação a everolimus + exemestano ou fulvestrant + inibidores CDK 4/6 (abemaciclib, palbociclib ou ribociclib).

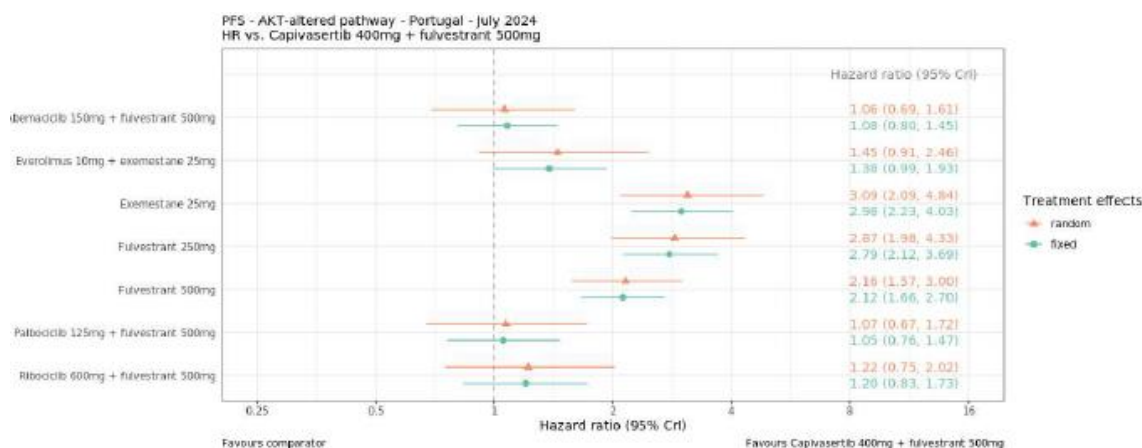


Figura 10 – Efeito relativo na SLP (fonte: Network meta-analysis of capivasertib plus fulvestrant versus alternative treatments for HR+/HER2- advanced breast cancer after prior endocrine therapy, AstraZeneca, julho 2024)

A figura seguinte representa o diagrama da rede para a sobrevivência global. No total foram incluídos 8 estudos na NMA. A maioria dos estudos incluiu uma população sem exposição prévia a inibidores CDK4/6. Apenas os doentes dos estudos CAPitello-291 e FAKTION eram selecionados para a presença de alterações da via AKT.

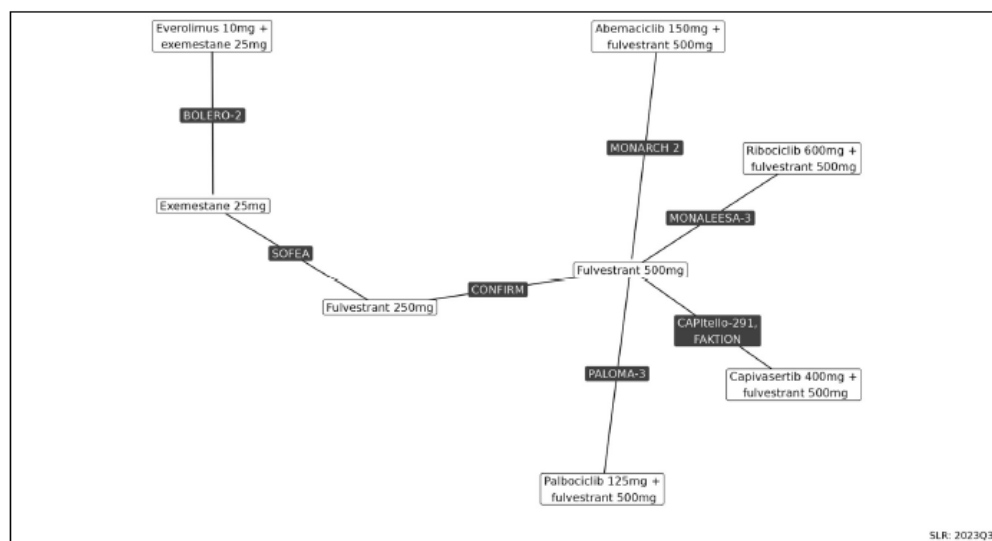


Figura 11 – NMA para a SG (fonte: Network meta-analysis of capivasertib plus fulvestrant versus alternative treatments for HR+/HER2- advanced breast cancer after prior endocrine therapy, AstraZeneca, julho 2024).

Tabela 19 - Estudos incluídos na NMA para avaliação da SG

Table 10: Summary of OS data used in the NMA

Study	Treatment	Study design	Sample size	Effect estimates (95% confidence interval)
BOLERO-2 [26]	E+E	P3 DB	485	0.89 (0.73, 1.10)
	Exe		239	
CAPItello-291 [3]	Capivasertib + Fulv 500	P3 DB	155	0.69 (0.45, 1.05)
	Fulv 500		134	
CONFIRM [20]	Fulv 500	P3 DB	362	0.79 (0.67, 0.94)**
	Fulv 250		374	
FAKTION [2]	Capivasertib + Fulv 500	P2 DB	34	0.44 (0.24, 0.81)
	Fulv 500		29	
MONALEESA-3 [40, 41]	Ribociclib + Fulv 500	P3 DB	484	0.67 (0.50-0.90)
	Fulv 500		242	
MONARCH 2 [30, 35]	Abemaciclib + Fulv 500	P3 DB	446	0.76 (0.61-0.95)

	Fulv 500		223	
PALOMA-3 [32, 37]	Palbociclib + Fulv 500	P3 DB	347	0.81 (0.65-0.99)
	Fulv 500		173	
SOFEA [23]	Fulv 250	P3 DB	231	1.01 (0.82, 1.26)**
	Exe		249	

Abbreviations: DB: Double blind; E+E: Everolimus plus exemestane, Exe: Exemestane, Fulv 500: Fulvestrant 500g, Fulv 250: Fulvestrant 250mg; OL: Open label; P2: Phase 2 and P3: Phase 3

Notes: * Based on the results of a covariate-adjusted cox regression analysis to address between-arm imbalances in patient characteristics; ** based on adjusted analysis

Os resultados da NMA, em termos de SG, mostram que:

- Existe benefício de tratamento com capivasertib + fulvestrant em relação a terapêutica endócrina em monoterapia
- Existe benefício no tratamento com capivasertib + fulvestrant em relação a everolimus + exemestano apenas no modelo de efeitos fixo.

- Não foi demonstrado benefício no tratamento com fulvestrant + capivasertib em relação a fulvestrant + inibidores CDK 4/6 (ribociclib, abemaciclib ou palbociclib).

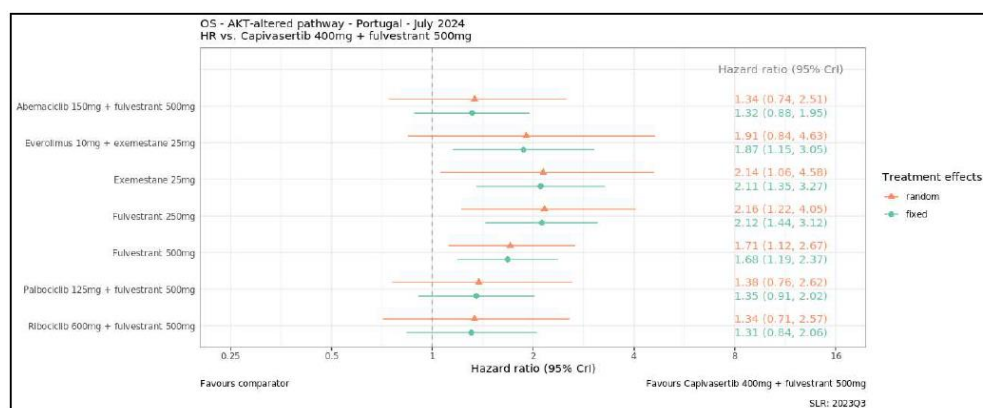


Figura 12 – Efeito relativo na SG (fonte: Network meta-analysis of capivasertib plus fulvestrant versus alternative treatments for HR+/HER2- advanced breast cancer after prior endocrine therapy, AstraZeneca, julho 2024)

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Resumo da avaliação da evidência por medida de resultado

O benefício adicional de capivasertib + fulvestrant em relação a fulvestrant foi depois analisado para cada medida de resultado (ver tabela).

Em relação aos restantes comparadores (outras terapêuticas endócrinas, fulvestrant + inibidores CDK 4/6 e fulvestrant + everolimus), a NMA apresentada sugere benefício adicional de capivasertib + fulvestrant em termos de sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG), apenas relativamente a exemestano ou fulvestrant em monoterapia. Não existe evidência de benefício adicional de capivasertib + fulvestrant em termos de SLP ou SG, em relação aos comparadores fulvestrant + everolimus ou fulvestrant + inibidores CDK 4/6 (abemaciclib, palbociclib ou ribociclib).

Não foram apresentados resultados relativamente ao comparador talazoparib.

Tabela 20 - Capivasertib em associação fulvestrant para o tratamento de adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção(ões)	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência Global	9	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Não provado	Sem significado estatístico
Sobrevivência livre de progressão	6	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Provado	-
Qualidade de Vida	9	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Não provado	Sem significado estatístico
Taxa de resposta	6	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Não provado	Sem significado estatístico
Duração da resposta	6	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Não provado	Sem significado estatístico
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Não provado	Sem significado estatístico
Eventos adversos	6	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Não provado	Sem significado estatístico
Mortalidade por eventos adversos	9	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Não provado	Sem significado estatístico
Abandono da terapêutica por toxicidade	8	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant	Não provado	Sem significado estatístico

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. Esta avaliação limitou-se à comparação capivasertib + fulvestrant *versus* fulvestrant.

Não foi apresentada evidência para o comparador talazoparib.

A evidência para os comparadores fulvestrant + everolimus e fulvestrant + inibidores CDK 4/6, é proveniente de uma meta-análise em rede com importantes limitações, nomeadamente pelos estudos incluírem populações com características diversas em termos de:

- Alterações da via AKT- os doentes dos estudos CAPItello-291 e FAKTION foram selecionados para a presença de alterações desta via, enquanto que nos doentes dos restantes estudos, a presença destas alterações é desconhecida. Alterações da via AKT foram considerados um modificador de efeito no estudo FAKTION trial, e com base nesta constatação a EMA restringiu a aprovação de capivasertib + fulvestrant à população alterada.

- A maioria dos doentes incluídos no estudo CAPItello-291 tinham sido previamente exposta a inibidores CDK 4/6, enquanto os doentes dos restantes estudos incluídos na NMA não apresentavam exposição prévia.

A certeza da evidência por medida de resultado encontra-se classificada na Tabela 22.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada com base da sobrevivência livre de progressão, tendo a qualidade baixado um nível pois trata-se de uma medida sub-rogada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Ou seja, estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 21 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	Não****	Sim	Sim	NA	Muito baixa	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Taxa de respostas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não****	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Duração da resposta	Sim	Sim	Sim			Não****			NA	Moderada	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não****	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não****	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Mortalidade por eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não****	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não****	Sim	Sim	NA	Baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

*quebra de ocultação pelo perfil de toxicidade do fármaco ** baixo número de eventos / imaturidade dos dados, *** perda de doentes; **** não formalmente testado

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Indicação

Foi avaliado o benefício adicional de Capivasertib (TRUQAP) na indicação “em associação com fulvestrant para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina.”

Matriz de avaliação

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de capivasertib numa única subpopulação: doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina, em que a intervenção era capivasertib + fulvestrant, e os comparadores eram: 1) terapêutica endócrina, 2) fulvestrant + inibidores CDK 4/6; 3) exemestano/ fulvestrant + everolimus e 4) talazoparib.

Evidência submetida

O TAIM submeteu um estudo de fase III, que foi considerado relevante para a presente avaliação. O estudo CAPitello-291 foi um estudo de fase III, com dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos, aleatorizado, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança da associação de capivasertib + fulvestrant *versus* placebo + fulvestrant, no tratamento de doentes com cancro da mama HR+/HER2– localmente avançado (inoperável) ou metastático, após recidiva ou progressão com ou após terapêutica com inibidor da aromatase (AI), com ou sem inibidor CDK4/6.

Adicionalmente, foi submetida uma revisão sistemática da literatura que informou uma meta-análises em rede, que permitiu a realização de comparações indiretas entre capivasertib + fulvestrant e fulvestrant, exemestano, everolimus + exemestano e fulvestrant e inibidores CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib e abemaciclib).

Validade externa

Foram apenas incluídos no estudo CAPItello-291 doentes com cancro da mama com histologia HR+/HER2–, localmente avançado (inoperável) ou metastático, com progressão da doença durante tratamento anterior com um regime que incluísse inibidor da aromatase e doença mensurável por critérios de RECIST 1.1. Este critério exclui doentes com metastização óssea e doença não mensurável.

Os doentes incluídos no estudo CAPItello-291 não podiam ter sido tratados com mais de duas linhas de terapêutica endócrina para doença localmente avançada ou metastática ou mais de uma linha de quimioterapia para doença localmente avançada inoperável ou metastática. Apenas são relevantes os doentes com alterações da via PIK3CA/AKT/PTEN (40,8% dos doentes incluídos no estudo). Cerca de 70% dos doentes incluídos no estudo CAPItello-291, foi previamente tratado com inibidores CDK 4/6, o que estará de acordo com a prática clínica nacional.

De destacar que a determinação de alterações da via PIK3CA/AKT/PTEN não é realizada por rotina nesta população de doentes em Portugal, e que o acesso aos testes, uma vez que não são comparticipados, poderá ser variável entre instituições. A percentagem de doentes mutados na população portuguesa é assim desconhecida.

A seleção dos estudos para a meta-análise em rede foi baseada numa revisão sistemática da literatura, atual, que não parece excluir nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

O comparador escolhido no estudo CAPItello-291 foi fulvestrant, opção adequada para doentes com progressão da doença após tratamento com inibidor de ciclinas. No entanto, doentes não previamente tratados com inibidor de ciclinas seriam tratados com fulvestrant + inibidor CDK 4/6 neste *setting*, de acordo com a prática clínica nacional.

A meta-análise em rede incluiu como comparadores fulvestrant, exemestano, everolimus + exemestano e fulvestrant + inibidores CDK 4/6. Não foram apresentados dados para o comparador talazoparib.

Risco de viés

O estudo CAPItello-291 tratou-se de um estudo aleatorizado, com dupla ocultação. Apesar da medida de avaliação primária do estudo ter sido a SLP avaliada pelo investigador, o risco de viés foi minimizado pela

avaliação central em ocultação dos resultados. Os resultados de sobrevivência global no estudo CAPItello-291 eram imaturos ainda imaturos.

Relativamente à meta-análise em rede, esta tem como limitações importantes a heterogeneidade das populações incluídas no estudo, sobretudo relativamente a:

- alterações da via AKT- os doentes dos estudos CAPItello-291 e FAKTION foram selecionados para a presença de alterações desta via, enquanto que nos doentes dos restantes estudos, a presença destas alterações é desconhecida. Alterações da via AKT foram considerados um modificador de efeito no estudo FAKTION trial, e com base nesta constatação a EMA restringiu a aprovação de capivasertib + fulvestrant à população alterada.
- a maioria dos doentes incluídos no estudo CAPItello-291 tinham sido previamente exposta a inibidores CDK 4/6, enquanto os doentes dos restantes estudos incluídos na NMA não apresentavam exposição prévia.

Resultados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de capivasertib numa única subpopulação: doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina, em que a intervenção era capivasertib + fulvestrant, e os comparadores eram: 1) terapêutica endócrina, 2) fulvestrant + inibidores CDK 4/6; 3) exemestano/ fulvestrant + everolimus e 4) talazoparib.

No estudo CAPItello-291, em termos de medidas eficácia, não se observou benefício capivasertib + fulvestrant em relação a fulvestrant, em nenhuma das medidas críticas, sobrevivência global ou qualidade de vida. Relativamente à sobrevivência livre de progressão, a mediana de sobrevivência livre de progressão (avaliada pelo investigador) foi de 7,3 meses (IC95% 5,5-9,0) no grupo capivasertib + fulvestrant, e 3,1 meses (IC95% 2,0-3,7) no grupo placebo + fulvestrant. Verificou-se uma redução de 50% no risco de progressão ou morte no grupo capivasertib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant (razão de riscos 0,50; IC95% 0,38-0,65, $P < 0,001$). Não houve diferenças estatisticamente significativas relativamente à taxa de resposta ou duração da resposta. Relativamente à segurança, os resultados foram descritivos, no entanto estão observaram-se mais eventos adversos associados ao tratamento com capivasertib, sobretudo em termos de diarreia, náuseas, fadiga e vômitos. A taxa de eventos adversos grau 3 ou superior e a taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos foi superior no braço do capivasertib.

Os resultados da meta-análise em rede, sugerem que o tratamento com capivasertib + fulvestrant é superior ao tratamento com fulvestrant ou exemestano em termos de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global. No entanto, esta meta-análise apresenta limitações importantes, já anteriormente referidas. Não se observou vantagem no tratamento com capivasertib + fulvestrant relativamente às associações exemestano + everolimus ou fulvestrant + inibidores CDK 4/6.

Não foi apresentada nenhuma evidência relativamente a talazoparib.

Valor terapêutico acrescentado

Na determinação de existência ou não de valor terapêutico acrescentado para cada comparação, o efeito relativo global de tratamento é avaliado pela estimativa de efeito relativo de tratamento observada sobre as medidas de resultado às quais foi atribuída maior importância, neste caso, sobrevivência global e qualidade de vida.

Neste caso, foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de capivasertib (+ fulvestrant) em relação a fulvestrant com base numa medida de resultado importante, a sobrevivência livre de progressão.

Magnitude do efeito de tratamento

Tendo sido o valor terapêutico acrescentado atribuído com base numa medida de resultado importante e não crítica, a magnitude do efeito do tratamento não será quantificada.

Certeza da evidência

A certeza da evidência foi classificada como moderada para todas as medidas de resultado, exceto qualidade de vida, em que foi considerada como baixa.

Assim, a qualidade global da evidência, que é definida como a qualidade da evidência sobre o efeito do tratamento nas medidas de resultado mais pontuadas (sobrevivência global e qualidade de vida), foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Por este motivo, as conclusões sobre valor terapêutico acrescentado são referidas como “sugestivas”.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de Capivasertib (TRUQAP) na indicação “em associação com fulvestrant para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina.”

Conclui-se que existe benefício adicional de capivasertib + fulvestrant, em comparação com fulvestrant, para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina, em relação à sobrevivência livre de progressão, não tendo sido demonstrado benefício adicional em relação às restantes medidas de resultado ou para os restantes comparadores.

Resumo da avaliação global de benefício

População		Intervenção	Comparador(es)	Valor Terapêutico Acrescentado
	Adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant /terapêutica endócrina	Sugestivo
	Adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina	Capivasertib + Fulvestrant	Fulvestrant + inibidores CDK4/6 (se não tiverem exposição prévia)	Não provado
	Adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina	Capivasertib + Fulvestrant	Exemestano/ fulvestrant + everolimus	Não provado
	Adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina	Capivasertib + Fulvestrant	Talazoparib (subpopulação BRCA1/2 mutada)	Não foram apresentados resultados

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de Capivasertib (TRUQAP) na indicação “em associação com fulvestrant para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina.”

Considera-se que existe indicação de VTA não quantificável de capivasertib + fulvestrant face ao comparador fulvestrant. Não existe evidência de VTA de capivasertib + fulvestrant face aos comparadores 1) fulvestrant + inibidores CDK 4/6; 2) exemestano/ fulvestrant + everolimus e 3) talazoparib.

Foi recomendado que capivasertib fosse financiado à luz da legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- um estudo de fase III, o estudo CAPItello-291, com dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos, aleatorizado, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança da associação de capivasertib + fulvestrant *versus* placebo + fulvestrant, no tratamento de doentes com cancro da mama HR+/HER2– localmente avançado (inoperável) ou metastático, após recidiva ou progressão com ou após terapêutica com inibidor da aromatase (AI), com ou sem inibidor CDK4/6. Neste estudo, observou-se um benefício adicional de capivasertib + fulvestrant face ao comparador fulvestrant, em termos de sobrevivência livre de progressão. A mediana de sobrevivência livre de progressão (avaliada pelo investigador) foi de 7,3 meses (IC95% 5,5-9,0) no grupo capivasertib + fulvestrant, e 3,1 meses (IC95% 2,0-3,7) no grupo placebo + fulvestrant (razão de riscos 0,50; IC95% 0,38-0,65, $P < 0,001$). Não se observou benefício adicional relativamente às restantes medidas de eficácia ou segurança.
- Os resultados de uma meta-análise em rede incluiu como comparadores fulvestrant, exemestano, everolimus + exemestano e fulvestrant + inibidores CDK 4/6. Esta meta-análise apresentava limitações importantes. No entanto, não foi sugestiva de benefício adicional de capivasertib + fulvestrant em relação aos comparadores everolimus + exemestano ou fulvestrant + inibidores CDK 4/6.
- Não foi apresentada nenhuma evidência relativamente a talazoparib.

10. Avaliação económica

Não aplicável (foi solicitada a desistência antes desta fase do processo).

11. Conclusões

O medicamento Truqap (Capivasertib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *em associação com fulvestrant para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações PIK3CA/AKT1/PTEN após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina.*

Face ao comparador fulvestrant o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificado. Face aos comparadores: fulvestrant + inibidores CDK 4/6, exemestano/ fulvestrant + everolimus e 3 talazoparib não existe evidência de VTA. No entanto, é recomendado o seu financiamento à luz da legislação em vigor.

Após a conclusão da fase de avaliação farmacoterapêutica, o titular de autorização de mercado solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report version 1: A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPitello-291). 27 February 2023
2. SYSTEMATIC REVIEW OF THE CLINICAL EVIDENCE IN PATIENTS WITH HR-POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER AFTER PROGRESSION ON PRIOR ENDOCRINE THERAPY. AstraZeneca. August 2023
3. SYSTEMATIC REVIEW OF THE CLINICAL EVIDENCE IN PATIENTS WITH HR-POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER AFTER PROGRESSION ON PRIOR ENDOCRINE THERAPY. AstraZeneca. August 2023