RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VERZENIOS (ABEMACICLIB)

Em combinação com terapêutica endócrina, para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência. Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina com um inibidor da aromatase deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH).

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

13/03/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Abemaciclib

Nome do medicamento: Verzenios

Apresentações:

Verzenios - 56 Unidades Comprimido revestido por película, 50 mg, nº registo 5760608

Verzenios - 56 Unidades Comprimido revestido por película, 100 mg, nº registo 5760616

Verzenios - 56 Unidades Comprimido revestido por película, 150 mg, nº registo 5760632

Titular da AIM: Eli Lilly Nederland, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Em combinação com terapêutica endócrina, para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência*. Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina com um inibidor da aromatase deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH).

*Elevado risco de recorrência é definido através de características clínicas e patológicas: doentes com 4+ gânglios linfáticos axilares positivos ou um a três gânglios linfáticos axilares positivos e pelo menos um tumor com pelo menos 5 centímetros ou com grau histológico 3.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Verzenios (Abemaciclib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR) - positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) -negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência.

O tratamento de [abemaciclib + tratamento hormonal] face ao comparador [tratamento hormonal isoladamente] foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável, na indicação financiada.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Verzenios (Abemaciclib), procedeu-se à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro da mama tem origem nos ductos ou lóbulos do tecido mamário. Considera-se em estadio ‘precoce’ se estiver limitado à mama ou aos gânglios linfáticos, sem extensão para outras localizações à distância.

Segundo dados do GLOBOCAN, em 2020, houve 1864 mortes por cancro da mama, tendo este sido a 5ª causa de morte por cancro em Portugal. O cancro da mama foi o tumor mais diagnosticado em 2020, com uma incidência de aproximadamente 7000 casos (taxa ajustada por idade de 70/100.000).

Aproximadamente 2/3 dos cancros da mama são diagnosticados em estadio local precoce (estadio I-II) e cerca de 25% em estadio loco-regional (estadio III).

O cancro de mama não pode ser considerado uma entidade clínica-patológica única. De facto, na atualidade, é unanimemente vista como uma doença altamente heterogénea onde diferentes tipos de tumor exibem características histopatológicas e biológicas variáveis, diferentes outcomes clínicos e diferentes respostas às terapêuticas sistémicas.

O cancro de mama é caracterizado pelo status dos recetores hormonais – recetor de estrogénio alfa (RE), recetores de progesterona (RP) - e o fator de crescimento epidérmico 2 (HER2) que desempenham um papel major na determinação do fenótipo do tumor e nas decisões terapêuticas. Na prática clínica distinguimos atualmente 3 grandes subtipos biológicos de cancro de mama: recetor hormonal positivo/HER2 negativo (RH+/HER2-), HER2 positivo (HER2+) e triplo negativo (TN). Aproximadamente 75% dos tumores da mama expressam recetores de estrogénio. O tratamento vai depender da expressão de determinados recetores (RH e HER2), da extensão da doença e dos tratamentos prévios.

Recorre-se ao tratamento adjuvante para reduzir o risco de recorrência da doença após o tratamento cirúrgico. Portanto, a decisão de realizar terapêutica adjuvante vai depender da determinação do risco de recorrência e dos potenciais riscos e benefícios do tratamento.

A hormonoterapia adjuvante tem benefício clínico comprovado na sobrevivência livre de doença e sobrevivência global. A sua adição ao tratamento do cancro da mama associou-se a redução da mortalidade específica por cancro da mama, reduzindo o risco de recidiva em cerca de 40% e de morte em cerca de 30%, reduzindo adicionalmente o risco de carcinoma da mama contralateral.

A quimioterapia adjuvante constitui uma opção terapêutica no cancro da mama com recetores positivos, reduzindo o risco de recidiva e a mortalidade global e específica por cancro de mama.

De um modo geral tumores com recetores hormonais positivos/luminais com menos de 5 mm, sem envolvimento ganglionar e HER2- não beneficiam com quimioterapia adjuvante. Por outro lado, tumores com recetores hormonais positivos/luminais e HER2- com mais de 3 cm ou com envolvimento ganglionar (particularmente se > 3 gânglios envolvidos) devem ser considerados para quimioterapia. A opção da realização desta modalidade de tratamento bem como a escolha dos fármacos antineoplásicos deve ter em consideração não apenas o subtipo de cancro de mama, mas também o risco individual de recidiva.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

As cinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK4/6) são responsáveis pela regulação do ciclo celular na transição entre as fases G1 e S. Em muitas neoplasias este ciclo encontra-se desregulado, e potencia a proliferação celular. O abemaciclib é um potente e seletivo inibidor das cinases dependentes da ciclina 4 e 6 (CDK4 e CDK6) e é muito ativo contra a ciclina D1/CDK4 em ensaios enzimáticos. O abemaciclib evita a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), bloqueando a progressão do ciclo celular da G1 para a fase S da divisão celular, levando à supressão do crescimento do tumor. Em linhas celulares de cancro da mama positivas para o recetor de estrogénio, a inibição alvo obtida com abemaciclib evitou o rebound da fosforilação do Rb resultando em senescência celular e apoptose.

A escolha do fármaco depende do estado hormonal da doente – pré ou pós-menopausa.

Nas doentes pré-menopáusicas, a terapêutica endócrina recomendada é tamoxifeno isolado durante um período de, pelo menos, 5 anos ou associado a supressão da função ovárica (SFO) com análogo LHRH, pelo menos, nos primeiros 2 anos, se bem tolerado clinicamente pela doente. Nos casos em que é feita SFO, também pode ser utilizado o inibidor da aromatase exemestano. Nas doentes pós-menopausicas, está recomendada terapêutica sequencial com tamoxifeno e inibidor de aromatase (letrozol, anastrozol ou exemestano) ou sequência inversa até perfazer, pelo menos, 5 anos.

A quimioterapia (regimes contendo antraciclina e um taxano), radioterapia e terapêutica com bifosfonatos (em mulheres pós-menopáusicas) estão também recomendados no tratamento adjuvante do cancro da mama precoce.

Adequação das apresentações à posologia[1]

O abemaciclib encontra-se comercializado em três dosagens distintas – 50 mg de abemaciclib, 10 mg de abemaciclib e 150 mg de abemaciclib. A dose recomendada de abemaciclib é de 150 mg, duas vezes por dia, quando utilizada em combinação com a terapêutica endócrina. Abemaciclib deve ser tomado de forma contínua durante dois anos, ou até ocorrer recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.

Ao longo do tratamento, e de acordo com o Resumo de Características do Medicamento (RCM), podem ser necessárias interrupções da administração e/ou reduções de dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária redução de dose existem diretrizes esquematizadas no RCM.

Perante o exposto, e aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, as embalagens propostas para avaliação prévia cumprem a adequação aos possíveis esquemas terapêuticos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de abemaciclib para *tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência.*

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de abemaciclib.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro da mama em estadio precoce RH+, HER2 negativo, com envolvimento ganglionar, com elevado risco de recorrência	Abemaciclib + Hormonoterapia – tamoxifeno – letrozol – anastrozol – exemestano	Hormonoterapia isolada – tamoxifeno – letrozol – anastrozol – exemestano

Nota: O elevado risco de recorrência é definido, na prática clínica, por tumores T4 (invasão da parede torácica, da pele ou ambas; ou carcinoma inflamatório), envolvimento de 4 ou mais gânglios linfáticos ou envolvimento de 1-3 gânglios linfáticos e qualquer um dos seguintes critérios: tumor ≥5cm, grau 3, Ki67≥20% ou assinatura genómica de alto risco (determinada em testes como *OncotypeDx, MammaPrint* ou *Prosigna*).
No caso de mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH).

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	O abemaciclib encontra-se comercializado em três dosagens distintas – 50 mg de abemaciclib, 10 mg de abemaciclib e 150 mg de abemaciclib. A dose recomendada de abemaciclib é de 150 mg, duas vezes por dia, quando utilizada em combinação com a terapêutica endócrina. Abemaciclib deve ser tomado de forma contínua durante dois anos, ou até ocorrer recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Letrozol, comprimidos revestidos por película, dose de 2,5 mg/dia Exemestano, comprimidos revestidos, 25 mg/dia Anastrozol, comprimidos revestidos por película, dose de 1 mg/dia Tamoxifeno, comprimidos, dose 20mg/dia
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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medida de resultados*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em "críticos" e "importantes mas não críticos".

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global (OS)	9	Crítico
Sobrevivência livre de doença (DFS)	5	Importante
Sobrevivência livre de doença invasiva	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

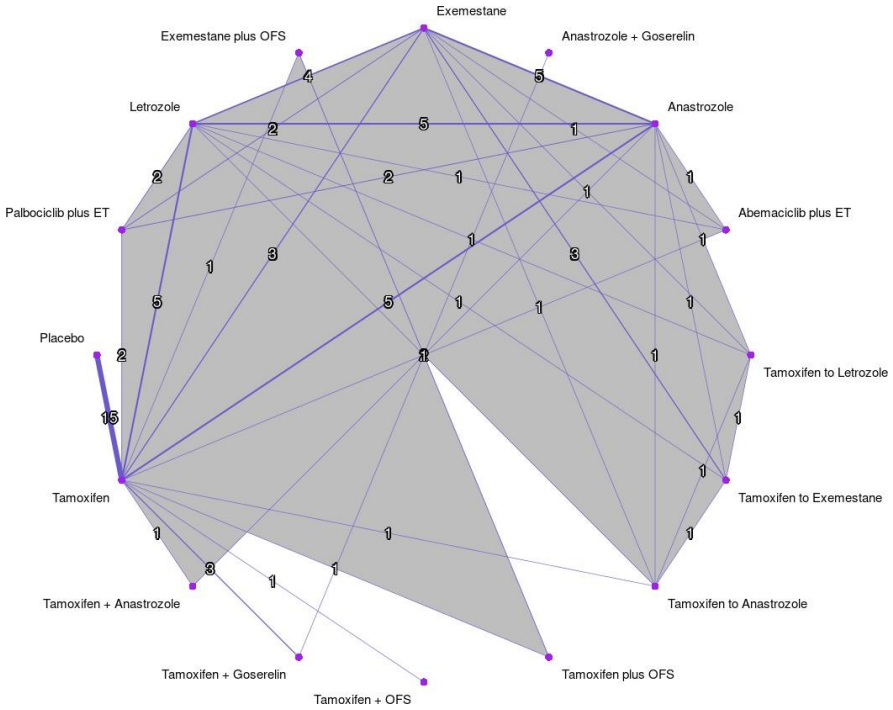
5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura[2] realizada em Junho de 2021, procurando identificar estudos aleatorizados, que avaliassem o tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio precoce, com recetores hormonais positivos (HR+), HER2- ou desconhecido, em qualquer estado menopausico. Os tratamentos pesquisados incluíram: tamoxifeno, letrozol, anastrozol, exemestano, abemaciclib + terapêutica hormonal (TH), palbociclib + TH, ribociclib + TH, e everolimus + TH. A revisão sistemática da literatura identificou 37 estudos. Dos 37 estudos identificados, cinco estudos incluíam doentes com cancro da mama HR+ e HER2 negativo: dois estudos comparavam palbociclib com terapêutica hormonal (PALLAS, e PENELOPE-B), um estudo comparava amebaciclib com terapêutica hormonal (monarchE), e dois estudos comparavam diferentes regimes de terapêutica hormonal (FACE e SUCCESS C subestudo endócrino). Contudo, o critério de risco elevado de recorrência variou significativamente entre os diferentes estudos, não sendo, portanto adequado agrupá-los numa meta-análise em rede. No estudo monarchE, alto risco de recorrência foi definido como 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos ou um a três gânglios linfáticos axilares patológicos e pelo menos um dos seguintes critérios: tumor com pelo menos 5 centímetros, grau histológico 3, ou Ki-67 de pelo menos 20% avaliado centralmente. Apenas a título informativo apresenta-se na Figura 1 a rede de evidência incluindo os 37 estudos.

O TAIM submeteu também um estudo (monarchE)[3-5] aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 603 centros de 38 países (Portugal participou com 37 doentes), que incluiu 5.637 doentes adultos com cancro da mama com recetores hormonais positivos (HR+), HER2 negativo, e alto risco, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, como terapêutica adjuvante, abemaciclib por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia, e terapêutica endócrina padrão (n= 2.808), ou terapêutica endócrina padrão (n= 2.829), e avaliou a sobrevivência livre de doença invasiva. Este estudo foi considerado como a melhor evidência disponível para avaliar a indicação de interesse.

Figura 1: *rede de evidência de tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio precoce*



Fonte: Extraído de referência 2

Descrição dos estudos avaliados

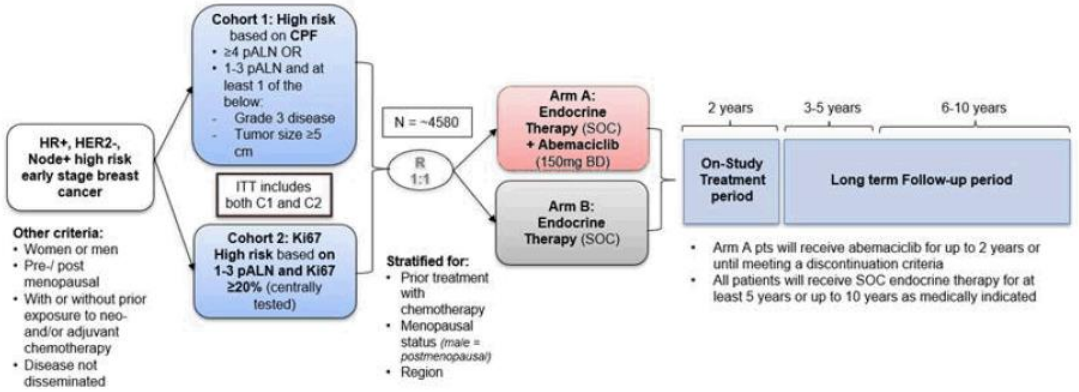
Estudo monarchE (I3Y-MC-JPCF)[3-5]

Desenho de estudo

O estudo monarchE (I3Y-MC-JPCF), foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 603 centros de 38 países (Portugal participou com 37 doentes), que incluiu 5.637 doentes adultos com cancro da mama com recetores hormonais positivos (HR+), HER2 negativo, e alto risco, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, como terapêutiva adjuvante, abemaciclib por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia, e terapêutica endócrina padrão (n= 2.808), ou terapêutica endócrina padrão (n= 2.829), e avaliou a sobrevivência livre de doença invasiva. O tratamento com abemaciclib foi mantido até 2 anos. Não foi permitido o cruzamento de doentes.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*), fase de tratamento, e fase de seguimento. O desenho do estudo monarchE está representado na Figura 2.

Figura 2: *Desenho do estudo monarchE (I3Y-MC-JPCF)*



Abbreviations: BD = twice daily; C1 = Cohort 1; C2 = Cohort 2; CPF = clinical and/or pathological features; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor-positive; ITT = intent-to-treat; Ki-67 = prognostic parameter; pALN = positive axillary lymph nodes; R = randomization; SOC = standard of care.

Fonte: Extraído de referência 3

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes (homens e mulheres) com 18 ou mais anos, com cancro da mama em estadio precoce RH+, HER2 negativo, invasivo, ressecado, sem metástases, que tinham sido submetidos a cirurgia definitiva do tumor da mama primário há não mais de 16 meses, com um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e adequada função de órgão.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar elevado risco de recorrência, definido como 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos ou um a três gânglios linfáticos axilares patológicos e pelo menos um dos seguintes critérios: tumor com pelo menos 5 centímetros, grau histológico 3, ou Ki-67 de pelo menos 20% avaliado centralmente.

Foram excluídos os doentes com doença metastática, com cancro da mama gânglios negativo, ou cancro da mama inflamatório, com exposição prévia a inibidores CDK4 e CDK6, e com tratamento prévio com raloxifeno ou com terapêutica endócrina para prevenção do cancro da mama.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem, como terapêutica adjuvante, abemaciclib por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia, e terapêutica endócrina padrão (n= 2.808), ou terapêutica endócrina padrão (n= 2.829), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho aberto, sem ocultação a doentes, investigadores/restante ou pessoal de estudo, mas foi oculto para o promotor. A aleatorização foi estratificada por tratamento prévio (quimioterapia neoadjuvante *vs.* quimioterapia adjuvante *vs.* ausência de quimioterapia), estado de menopausa (pré menopausa *vs.* pós menopausa), e região geográfica (EUA e Europa *vs.* Ásia e outros).

Procedimentos

Os doentes receberam como terapêutica adjuvante, abemaciclib por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia, e terapêutica endócrina padrão, ou terapêutica endócrina padrão. O tratamento foi continuado durante 2 anos para o abemaciclib. A terapêutica endócrina padrão foi selecionada pelo investigador.

As visitas ocorreram cada duas semanas nos primeiros 2 meses, mensalmente do mês 3 ao mês 6, cada 3 meses a partir do mês 6 aos 2 anos, cada 6 meses a partir dos 2 aos 5 anos, e anualmente do ano 6 aos 10 anos. Para os doentes alocados a braço comparador que não podiam ser avaliados nas visitas clínicas, as visitas 2, 4, 5, 7, e 8 tinham de ter lugar por telefone. Não é dada qualquer justificação para esta abordagem diferente nos dois grupos de tratamento. Adicionalmente, eram permitidas visitas não programadas ao critério do investigador e, nessas visitas, eram permitidos procedimentos também ao critério do investigador. Da maior relevância, não é reportado quantos doentes no grupo controlo tiveram visitas presenciais substituídas por visitas telefónicas, nem se existiu algum desequilíbrio no número de visitas presenciais entre grupos de tratamento, como resultado da aplicação destas regras.

Durante as visitas avaliou-se a existência de sinais e sintomas de recorrência local/regional e recorrência à distância, e sobrevivência global. Foram realizados exames, ao critério do investigador, para confirmar recorrência da doença após deteção de sinais e sintomas. Sempre que possível, era requerido confirmação por biópsia ou imagem. Todos os doentes com recorrência local continuaram a ser monitorizados para recorrência à distância.

Alguns dos procedimentos efetuados durante o estudo são apresentados na Tabela 4. A realização de exames (TAC, PET, RMN, mamografia, ecografia) exclusivamente ao critério do investigador pode ser observada nesta Tabela.

Tabela 4: *procedimentos programados durante o estudo*

Study Period	Screening			On-Study Treatment Period (Y1-2)				Short-Term Follow-Up	Long-Term Follow-Up	Comments
Day (relative to Visit 1)	**−6 M to R**	**−28 to R**	**−14 to R**	**Day 1 (R+≤3D)**	**Q2W (M1-2) (±3D)**	**Monthly (M3-6) (±5D)**	**Monthly (M7-Y2) (±5D)***	**30 Days post DC (±5D)**	**Q6M then Q12M (±28D)**	**Clinic visits: 1-9, 12, 15, 18, 21, 24, 27** Phone visits: 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26 LTFU: Q6M through Y5; Q12M Y6-10. *3 monthly clinic visits ± 10 days
Visit	**601 Cohort 2 only**	**0**		**1**	**2-5**	**6-9**	**10-27**	**801**	**≥802**	
Physical exam (clinic visits only)		X		(X)	X	X	X	X	X	Height, weight, and appropriate body examination. Height at baseline only and weight until STFU. Does not need to be repeated on Day 1 if assessed ≤7 days prior to randomization.
Vital signs (clinic visits only)		X		(X)	X	X	X	X		Blood pressure, pulse, respiratory rate, temperature. Do not need to be repeated on Day 1 if assessed ≤7 days prior to randomization.
ECOG PS (clinic visits only)		X		(X)	X	X	X	X		See Appendix 11. Does not need to be repeated on Day 1 if assessed ≤7 days prior to randomization.
Medical history		X								Includes alcohol and tobacco intake.
Concomitant medications		X		X	X	X	X	X	X	In LTFU, collection of regimen changes and associated start and stop dates for endocrine therapy, and post-discontinuation therapy.
ECG (local)			X	As clinically indicated						Patient must be supine or near supine for approximately 5-10 minutes prior to collection and remain supine, but awake, during collection.

Study Period	Screening			On-Study Treatment Period (Y1-2)				Short-Term Follow-Up	Long-Term Follow-Up	Comments
Day (relative to Visit 1)	**−6 M to R**	**−28 to R**	**−14 to R**	**Day 1 (R+≤3D)**	**Q2W (M1-2) (±3D)**	**Monthly (M3-6) (±5D)**	**Monthly (M7-Y2) (±5D)***	**30 Days post DC (±5D)**	**Q6M then Q12M (±28D)**	**Clinic visits: 1-9, 12, 15, 18, 21, 24, 27** Phone visits: 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26 LTFU: Q6M through Y5; Q12M Y6-10. *3 monthly clinic visits ± 10 days
Visit	**601 Cohort 2 only**	**0**		**1**	**2-5**	**6-9**	**10-27**	**801**	**≥802**	
PRO questionnaires				X		V6, V9	V15, V21, V27	X	V802, V803	See Section 9.9.
Bilateral breast imaging (such as mammogram or MRI)		Prior to randomization: Patients must have bilateral breast imaging performed locally as part of routine standard of care prior to surgery or prior to randomization for the current breast cancer. This is not required for patients who have had bilateral mastectomy. Post randomization: Either at yearly intervals, as recommended per international standard guidelines, or according to local standards as part of routine medical care. Patients who have had a mastectomy should be followed per local practice. See Appendix 10 for additional guidelines for the assessment of recurrence.								
Abdominal ± pelvic imaging (such as CT, PET/CT, MRI, ultrasound)		Prior to randomization: Abdominal ± pelvic imaging MUST be performed prior to randomization. Abdominal ± pelvic imaging performed previously as part of routine care, any time in the process of or after diagnosing the patient with the current breast cancer diagnosis, may be used as the baseline assessment. Post randomization: Performed locally ONLY if clinically indicated per investigator's judgment (eg, if liver function tests deteriorate significantly). If PET/CT is performed, additional imaging modalities are not required. See Appendix 10 for additional guidelines for the assessment of recurrence.								
Chest imaging (such as PET/CT, CT, or x-ray [should include lateral and postero-anterior views])		Prior to randomization: Chest imaging MUST be performed prior to randomization. Chest imaging performed previously as part of routine care, any time in the process of or after diagnosing the patient with the current breast cancer diagnosis, may be used as the baseline assessment. Post randomization: Performed locally ONLY if clinically indicated per the investigator's judgment. If PET/CT is performed, additional imaging modalities are not required. See Appendix 10 for additional guidelines for the assessment of recurrence.								

Study Period	Screening			On-Study Treatment Period (Y1-2)				Short-Term Follow-Up	Long-Term Follow-Up	Comments
Day (relative to Visit 1)	**−6 M to R**	**−28 to R**	**−14 to R**	**Day 1 (R+≤3D)**	**Q2W (M1-2) (±3D)**	**Monthly (M3-6) (±5D)**	**Monthly (M7-Y2) (±5D)***	**30 Days post DC (±5D)**	**Q6M then Q12M (±28D)**	**Clinic visits: 1-9, 12, 15, 18, 21, 24, 27** Phone visits: 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26 LTFU: Q6M through Y5; Q12M Y6-10. *3 monthly clinic visits ± 10 days
Visit	**601 Cohort 2 only**	**0**		**1**	**2-5**	**6-9**	**10-27**	**801**	**≥802**	
Bone nuclear imaging (such as bone scan, PET scan or PET/CT)		Prior to randomization: Full body bone imaging per standard clinical practice MUST be performed prior to randomization to discard or confirm potential distant disease. Bone imaging performed previously as part of routine care, any time in the process of or after diagnosing the patient with the current breast cancer diagnosis, may be used as the baseline assessment. Post randomization: Performed locally and ONLY if clinically indicated per investigator's judgment (for example, if patient is symptomatic for bone pain and/or if alkaline phosphatase is significantly elevated ≥3×ULN). If PET/CT is performed, additional imaging modalities are not required. See Appendix 10 for additional guidelines for the assessment of recurrence.								
Administer abemaciclib (Arm A)				At all clinic visits						See Sections 7.1 and 7.7.1.1. Orally twice-daily (with minimum 6-hour separating doses) for up to 2 years or until discontinuation criteria met.
Administer endocrine therapy				As per standard of care				(X)	(X)	See inclusion criterion [7] In STFU and LTFU, as applicable. Administered as per physician's choice.
Disease recurrence assessment					At every visit and as clinically indicated until distant disease recurrence or death					See Section 9.1 and Appendix 10. Disease recurrence information will be collected at any time point (clinic or phone visit). Assessment for changes in symptoms and suggestive of disease recurrence.

Fonte: Extraído de referência 5

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS) utilizando os critérios de *Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials* (STEEP), definida como o tempo desde a aleatorização até à data da primeira ocorrência de um episódio de recorrência de um tumor da mama invasivo ipsilateral, recorrência de cancro da mama invasivo loco-regional, recorrência à distância, morte por qualquer causa, cancro da mama invasivo contralateral, ou cancro não-mama invasivo primário ou secundário. Sempre que possível, era requerida confirmação por biópsia ou imagem.

As medidas de resultado secundárias foram IDFS na população com KI67 elevada (IDFS-KI67H), IDFS na coorte C1 na população com KI67 elevada (IDFS-C1-KI67H); sobrevivência global; sobrevivência livre de recidiva à distância, definida como o tempo desde a aleatorização até à recorrência à distância ou morte por qualquer causa; e PROs. A coorte C1 incluiu a população com elevado risco de recorrência, definido por critérios clinico-patológicos, como 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos ou um a três gânglios linfáticos axilares patológicos e pelo menos um dos seguintes critérios: tumor com pelo menos 5 centímetros ou grau histológico 3.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal em relação a terapêutica hormonal isoladamente, na medida de resultado primária.

Estimou-se que seria necessário incluir 390 eventos IDFS, numa relação de 1:1, para detetar uma razão de riscos na sobrevivência livre de doença invasiva de 0,73 na população ITT, com um poder de 85%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral). O estudo previa uma análise de futilidade, quando se atingisse os 130 eventos IDFS (razão de riscos para futilidade 1,05), duas análises interinas, e uma análise final quando se atingissem 390 eventos IDFS (p= 0,022). A primeira análise interina quando tivessem ocorrido 195 eventos IDFS (p= 0,0015), e a segunda análise interina quando tivessem ocorrido 293 eventos IDFS (p= 0,0092). Contudo, a segunda análise interina foi na verdade a análise final IDFS (esta análise foi ajustada para multiplicidade, ao contrário da 'análise final' com 390 eventos IDFS). O TAIM prevê realizar várias 'análises interinas' após a segunda análise interina, e antes da análise final, para

avaliação de sobrevivência global. Em relação a estas análises, este relatório descreve os resultados incluídos no CSR com data de corte de 1 de abril de 2021.

Na altura das análises interinas formais, o limiar para declarar superioridade em relação à IDFS, foi baseado na função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming.

Foi usada uma sequência hierarquizada de testes para controlar o erro de tipo I em 0,025 (unilateral) para a medida de resultado secundária 'sobrevivência global' na população ITT, que só seria testada se o IDFS-ITT, IDFS-KI67H, e IDFS-C1-KI67H tivessem significado estatístico. A análise final de sobrevivência global foi planeada para quando tiverem ocorrido 650 eventos de sobrevivência global ou 10 anos após o último doente ter sido aleatorizado, o que ocorrer primeiro.

Os questionários de qualidade de vida foram analisados utilizando um modelo de efeito misto de medidas repetidas. Os modelos incluíram a pontuação basal como uma covariável.

Resultados

O estudo teve início a 12 de julho de 2017, sendo a data de corte de 20 de maio de 2020 (segunda análise interina e análise final de IDFS).

Os resultados de IDFS referem-se à segunda análise interina IDFS (análise final IDFS), com um tempo mediano de seguimento de 15,4 meses no grupo abemaciclib, e de 15,5 meses no grupo controlo, quando tinham ocorrido 323 eventos sobrevivência livre de doença invasiva (136 eventos no grupo abemaciclib e 187 eventos no grupo controlo). Os resultados de sobrevivência global referem-se à data de corte de 1 de abril de 2021 ("primeira análise interina de sobrevivência global"), quando tinham ocorrido 96 mortes (96/2808; 3,4%) no grupo abemaciclib e 90 mortes (90/2829; 3,2%) no grupo controlo.

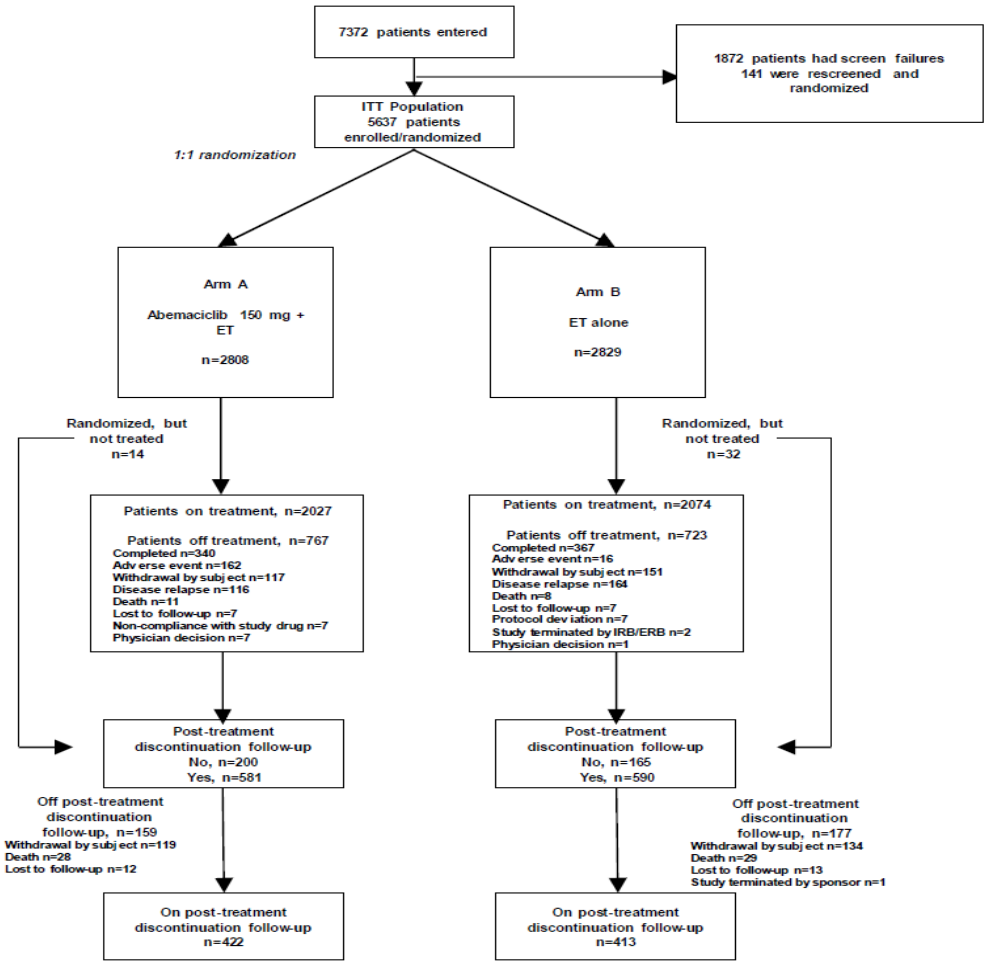
Fluxo de doentes

O estudo monarchE (I3Y-MC-JPCF) incluíu 5.637 doentes com adultos com cancro da mama com recetores hormonais positivos (HR+), HER2 negativo, e alto risco, dos quais 2.808 alocados ao grupo abemaciclib, e 2.829 alocados ao grupo controlo. Catorze doentes (0,5%) no grupo abemaciclib, e 32 doentes (1,1%) no grupo controlo não receberam o tratamento de estudo. Na altura do corte, 767 doentes (98,3%) no grupo abemaciclib, e 723 doentes (100%) no grupo controlo tinham descontinuado

o tratamento. Durante o período de tratamento, os principais motivos da descontinuação de tratamento, nos grupos abemaciclib e controlo foram, respetivamente: recidiva da doença 4,1% (116/2808) *vs.* 5,8% (164/2829); toxicidade 5,8% (162/2808) *vs.* 0,6% (16/2829); decisão do doente 4,2% (117/2808) *vs.* 5,3% (151/2829), e morte 0,4% (11/2808) *vs.* 0,3% (8/2829).

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: *Fluxo de doentes*



Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 52,1 anos, 99,4% eram do sexo feminino, 70,7% de raça branca e 24,2% de raça asiática.

As características demográficas dos doentes encontravam-se equilibradas entre grupos de tratamento, e encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: *Características demográficas dos doentes*

Demographic Parameter[a]	Arm A Abemaciclib + ET N=2808	Arm B ET N=2829	Total N=5637
Sex, n (%)	**2808**	**2829**	**5637**
Female	2787 (99.3)	2814 (99.5)	5601 (99.4)
Male	21 (0.7)	15 (0.5)	36 (0.6)
Age (years), n	**2808**	**2829**	**5637**
Mean (Std dev)	52.2 (11.3)	52.1 (11.2)	52.1 (11.2)
Median (min, max)	51.0 (23, 89)	51.0 (22, 86)	51.0 (22, 89)
Pooled age group, n (%)	**2808**	**2829**	**5637**
<40 years	342 (12.2)	368 (13.0)	710 (12.6)
≥40 to <50 years	894 (31.8)	897 (31.7)	1791 (31.8)
≥50 to <60 years	832 (29.6)	796 (28.1)	1628 (28.9)
<65 years	2371 (84.4)	2416 (85.4)	4787 (84.9)
≥60 to <70 years	550 (19.6)	559 (19.8)	1109 (19.7)
≥65 years	437 (15.6)	413 (14.6)	850 (15.1)
≥70 to <80 years	164 (5.8)	190 (6.7)	354 (6.3)
≥80 years	26 (0.9)	19 (0.7)	45 (0.8)
Race, n (%)	**2768**	**2787**	**5555**
American Indian or Alaska Native	64 (2.3)	58 (2.1)	122 (2.2)
Asian	675 (24.4)	669 (24.0)	1344 (24.2)
Black or African American	57 (2.1)	53 (1.9)	110 (2.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
White	1947 (70.3)	1978 (71.0)	3925 (70.7)
Multiple	22 (0.8)	25 (0.9)	47 (0.8)
Missing	40	42	82
Region, n (%)	**2808**	**2829**	**5637**
North America/Europe	1470 (52.4)	1479 (52.3)	2949 (52.3)
Asia	574 (20.4)	582 (20.6)	1156 (20.5)
Other	764 (27.2)	768 (27.1)	1532 (27.2)
Ethnicity, n (%)[b]	**397**	**413**	**810**
Hispanic or Latino	33 (8.3)	36 (8.7)	69 (8.5)
Not Hispanic or Latino	364 (91.7)	377 (91.3)	741 (91.5)
Missing	5	5	10

Fonte: Extraído de referência 3

No basal, 43,5% das doentes estavam em estado pré menopausa, 15,2% tinham um estado funcional ECOG 1, 21,7% apresentavam um tumor com mais de 5 cm, 99,7% tinham gânglios axilares positivos, 59,6% tinham 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos, 38,2% apresentavam grau histológico 3, e 44,3% tinham Ki-67 de pelo menos 20% avaliado centralmente, sem desequilíbrios entre braços de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: *Características clínicas dos doentes*

Pretreatment Disease Characteristic, n (%) unless otherwise specified	**Arm A Abemaciclib + ET N=2808**	**Arm B ET N=2829**	**Total N=5637**
Axillary lymph node evaluation			
Positive	2799 (99.7)	2822 (99.8)	5621 (99.7)
Negative	7 (0.2)	7 (0.2)	14 (0.2)
Number of positive lymph nodes			
0	7 (0.2)	7 (0.2)	14 (0.2)
1-3	1119 (39.9)	1143 (40.4)	2262 (40.1)
4-9	1105 (39.4)	1125 (39.8)	2230 (39.6)
≥10	575 (20.5)	554 (19.6)	1129 (20.0)
Missing	2 (0.1)	0	2 (0.0)
Histopathological diagnosis grade			
G1 – favorable	209 (7.4)	215 (7.6)	424 (7.5)
G2 – moderately favorable	1373 (48.9)	1395 (49.3)	2768 (49.1)
G3 – unfavorable	1090 (38.8)	1066 (37.7)	2156 (38.2)
GX – cannot be accessed	126 (4.5)	140 (4.9)	266 (4.7)
Missing	10 (0.4)	13 (0.5)	23 (0.4)
Disease stage at initial diagnosis			
Stage IA	2 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)
Stage IIA	323 (11.5)	353 (12.5)	676 (12.0)
Stage IIB	389 (13.9)	387 (13.7)	776 (13.8)
Stage IIIA	1027 (36.6)	1024 (36.2)	2051 (36.4)
Stage IIIB	104 (3.7)	91 (3.2)	195 (3.5)
Stage IIIC	950 (33.8)	962 (34.0)	1912 (33.9)
Missing	13 (0.5)	11 (0.4)	24 (0.4)
Estrogen receptor status			
Positive	2782 (99.1)	2807 (99.2)	5589 (99.1)
Negative	16 (0.6)	17 (0.6)	33 (0.6)
Unknown	3 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.1)
Missing	7 (0.2)	3 (0.1)	10 (0.2)
Progesterone receptor status			
Positive	2421 (86.2)	2453 (86.7)	4874 (86.5)
Negative	298 (10.6)	294 (10.4)	592 (10.5)
Unknown	23 (0.8)	21 (0.7)	44 (0.8)
Missing	66 (2.4)	61 (2.2)	127 (2.3)
HER2 status at initial diagnosis			
Positive	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Negative	2807 (100.0)	2828 (100.0)	5635 (100.0)
Missing	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Central lab Ki-67 results from untreated tumor (%)			
<20%	953 (33.9)	973 (34.4)	1926 (34.2)
≥20%	1262 (44.9)	1233 (43.6)	2495 (44.3)
Missing	464 (16.5)	482 (17.0)	946 (16.8)
Not applicable[a]	72 (2.6)	72 (2.5)	144 (2.6)
Not evaluable[b]	57 (2.0)	69 (2.4)	126 (2.2)

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Sobrevivência livre de doença invasiva

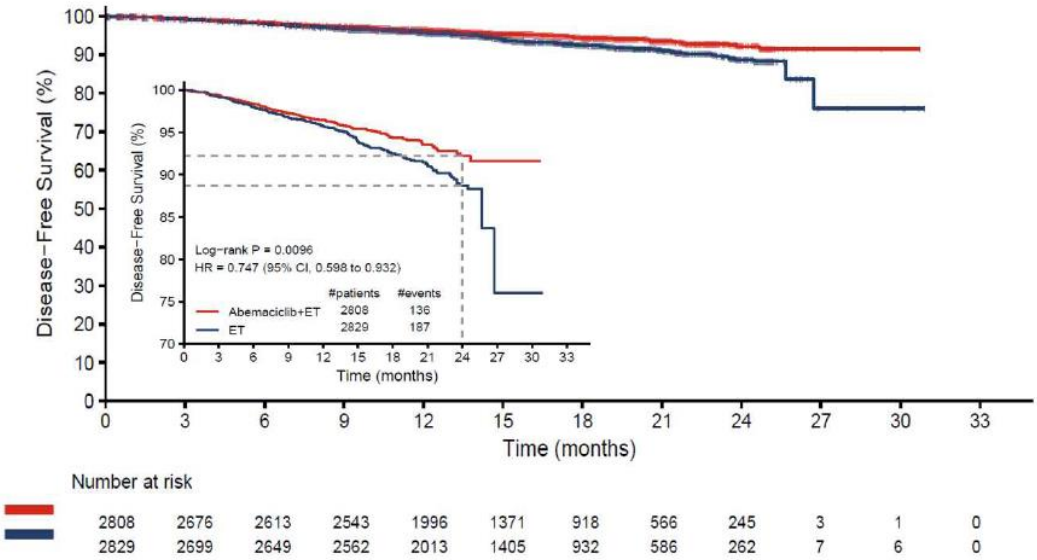
Na população ITT, o estudo reporta a segunda análise interina (análise final IDFS), com um tempo mediano de seguimento de 15,4 meses no grupo abemaciclib, e de 15,5 meses no grupo controlo, quando tinham ocorrido 323 eventos sobrevivência livre de doença invasiva (136 eventos no grupo abemaciclib e 187 eventos no grupo controlo).

O tempo mediano de sobrevivência livre de doença invasiva nos dois grupos de tratamento não é reportado. Na data da segunda análise interina, o nível de significância baseado na função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming, era 0,0092 (página 42 do CSR do estudo monarchE de 20 de maio de 2020). Observou-se uma razão de riscos de 0,747 (IC95% 0,598 a 0,932), com um valor de p= 0,0096.

A IDFS aos 2 anos era de 92,2% (IC95% 90,4 a 93,7) no grupo abemaciclib, e de 88,7% (IC95% 86,5 a 90,5) com uma diferença entre grupos de 3,5% (IC95% 0,9 a 6,1; p nominal= 0,0073).

Estes dados são apresentados na Figura 4.

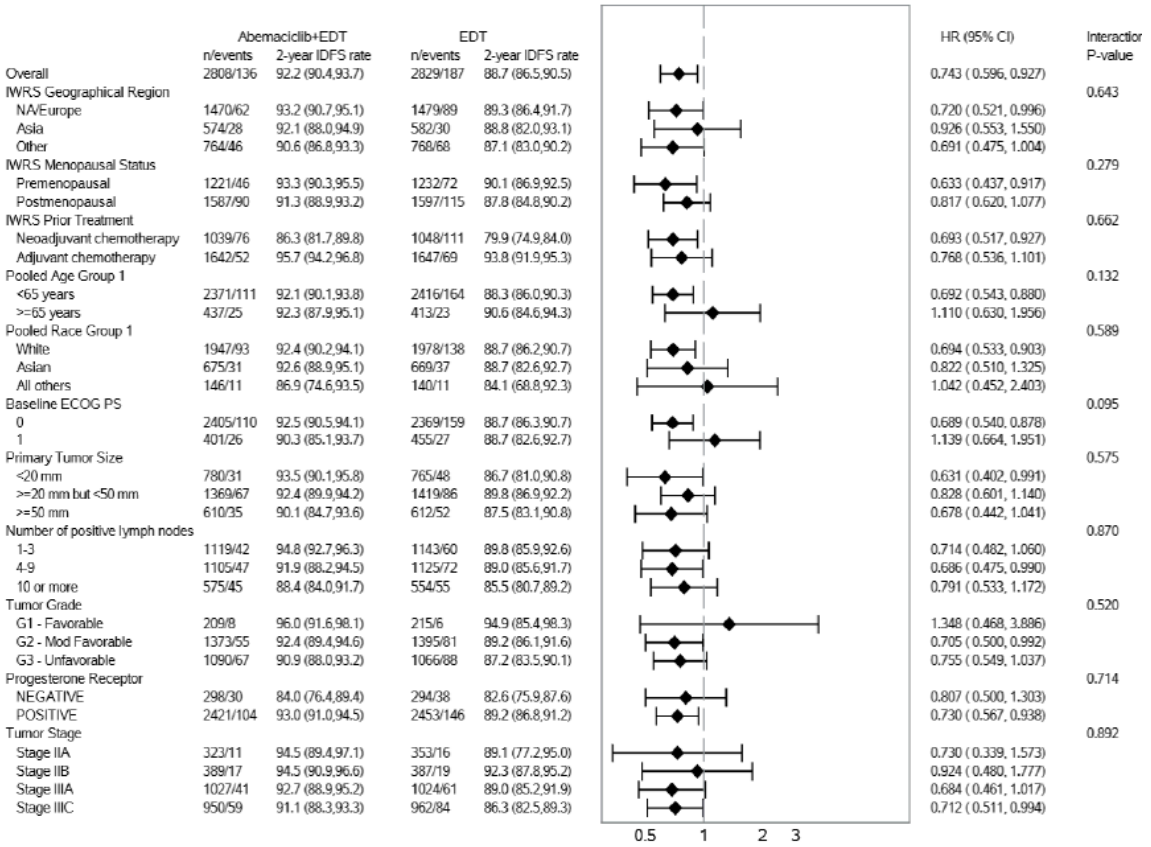
Figura 4: *sobrevivência livre de doença invasiva*



Fonte: Extraído de referência 3

Na Figura 5 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência livre de doença invasiva em subgrupos pré-especificados.

Figura 5: *sobrevivência livre de doença invasiva em subgrupos pré-especificados*



Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de doença à distância

Na população ITT, o estudo reporta a segunda análise interina (análise final IDFS), quando tinham ocorrido 106 eventos sobrevivência livre de doença à distância grupo abemaciclib e 152 eventos no grupo controlo (razão de riscos 0,717; IC95% 0,559 a 0,920; p nominal 0,0074).

O tempo mediano de sobrevivência livre de doença à distância nos dois grupos de tratamento não é reportado.

A sobrevivência livre de doença à distância aos 2 anos era de 93,6% (IC95% 91,9 a 95,0) no grupo abemaciclib, e de 90,3% (IC95% 88,3 a 92,0) com uma diferença entre grupos de 3,3% (IC95% 0,9 a 5,7; p nominal= 0,0074).

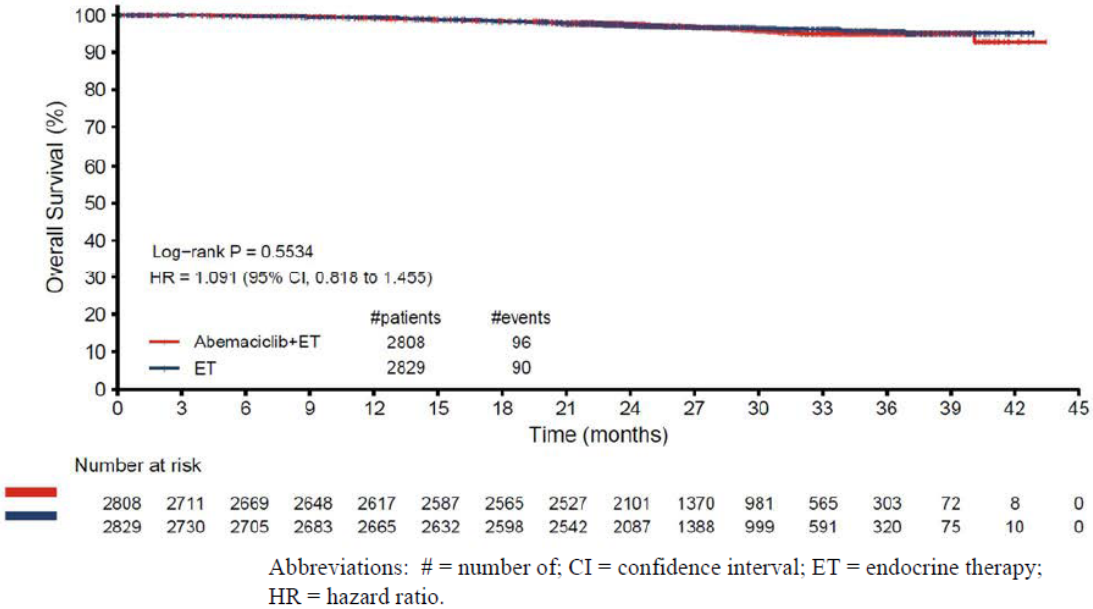
Sobrevivência global

Na população ITT, na data de corte de 1 de abril de 2021 ("primeira análise interina de sobrevivência global"), tinham ocorrido 96 mortes (96/2808; 3,4%) no grupo abemaciclib e 90 mortes (90/2829; 3,2%) no grupo controlo (razão de riscos 1,091; IC95% 0,818 a 1,455; p nominal 0,5534). Nesta data, o tempo mediano de seguimento era de 27,1 meses no grupo abemaciclib, e de 27,2 meses no grupo controlo.

O tempo mediano de sobrevivência global nos dois grupos de tratamento não é reportado.

Estes dados são apresentados na Figura 6.

Figura 6: *sobrevivência global*



Fonte: Extraído de referência 4

Sobrevivência livre de doença invasiva na subpopulação KI67H

Na segunda análise interina, o limiar de significância estatística de IDFS-KI67H foi definido em valor de p= 0,02 (bilateral). Contudo, à data da segunda análise interina, o IDFS na subpopulação KI67H não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,71; IC95% 0,515 a 0,980; p= 0,03663 [bilateral]).

Qualidade de vida

A qualidade de vida utilizou um conjunto de questionários que incluiu os seguintes: Functional Assessment of Cancer Therapy Breast Cancer (FACT-B); a subescala endócrina com 19 items do FACT (FACT-ES); três subescalas do Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT), o FACIT-Fatigue (FACIT-F), subescala de sintomas cognitivos, e subescala de sintomas vesicais; e EQ-5D-5L.

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, reportada de forma descritiva, sem nenhuma hipótese estatística formal, com muitas comparações de difícil interpretação. Adicionalmente, o estudo monarchE teve um desenho aberto colocando em causa a validade dos resultados de qualidade de vida. Por este motivo, os resultados de qualidade de vida foram considerados não informativos para a tomada de decisão e não serão aqui descritos.

Segurança

Descrevem-se os resultados de segurança na data de corte de 1 de abril de 2021.

Observaram-se eventos adversos em 2745/2791 doentes (98,4%) no grupo abemaciclib, e em 2486/2800 doentes (88,8%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 424/2791 doentes (15,2%) no grupo abemaciclib, e em 247/2800 doentes (8,8%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 181/2791 doentes (6,5%) no grupo abemaciclib, e em 30/2800 doentes (1,1%) no grupo controlo.

Morreram por eventos adversos 15/2791 doentes (0,5%) no grupo abemaciclib, e 10/2800 doentes (0,4%) no grupo controlo.

Eventos adversos mais frequentes com abemaciclib foram diarreia (83,5% vs. 8,6%), neutropenia (45,8% *vs.* 5,6%), fadiga (40,6% vs 17,8%), leucopénia (37,6% vs. 6,6%), dor abdominal (35,5% *vs.* 9,8%), náuseas (29,5% *vs.* 9,0%), e anemia (24,4% *vs.* 3,7%). Os eventos adversos de grau 3 a 5 mais frequentes com abemaciclib foram também os descritos anteriormente.

Os eventos adversos mais frequentes com abemaciclib encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: *eventos adversos mais frequentes com abemaciclib*

	Final IDFS[a]				OS IA1[b]			
	Abemaciclib + ET N=2791, %		ET Alone N=2800, %		Abemaciclib + ET N=2791, %		ET Alone N=2800, %	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Diarrhea	82.6	7.7[c]	7.8	0.2	83.5	7.8[c]	8.6	0.2
Neutropenia	45.2	19.1	5.2	0.7	45.8	19.6	5.6	0.8
Fatigue[d]	39.2	2.8	16.6	0.1	40.6	2.9	17.8	0.1
Leukopenia	37.2	10.9	6.3	0.4	37.6	11.4	6.6	0.4
ALT increase (lab)[e]	27.8	2.3	21.5	1.1	36.7	2.5	24.2	1.2
Abdominal pain[d]	34.4	1.3	9.0	0.3	35.5	1.4	9.8	0.3
AST increase (lab)[e]	24.1	1.4	16.0	0.8	31.4	1.5	18.1	0.9
Nausea[d]	28.5	0.5	8.3	<0.1	29.5	0.5	9.0	0.1
Anemia	23.5	1.8	3.4	0.4	24.4	2.0	3.7	0.4
Arthralgia[d]	22.0	0.3	33.1	0.7	26.6	0.3	37.9	1.0
Hot flush[d]	14.5	0.1	21.8	0.4	15.3	0.1	23.0	0.4
ILD/Pneumonitis (composite term)	2.9	0.4	1.2	<0.1	3.2	0.4	1.3	<0.1
VTE (composite term)	2.4	1.3	0.6	0.3	2.5	1.4	0.6	0.3

Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal não mostrou benefício adicional em relação a terapêutica hormonal isoladamente em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de doença, ou qualidade de vida. Abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal esteve associado a maior toxicidade que a terapêutica hormonal isoladamente.

Em relação à sobrevivência global, na data de corte de 1 de abril de 2021 ("primeira análise interina de sobrevivência global"), tinham ocorrido 96 mortes (96/2808; 3,4%) no grupo abemaciclib e 90 mortes (90/2829; 3,2%) no grupo controlo (razão de riscos 1,091; IC95% 0,818 a 1,455; p nominal 0,5534). Nesta data, o tempo mediano de seguimento era de 27,1 meses no grupo abemaciclib, e de 27,2 meses no grupo controlo.

Em relação à sobrevivência livre de doença invasiva (análise final IDFS), com um tempo mediano de seguimento de 15,4 meses no grupo abemaciclib, e de 15,5 meses no grupo controlo, tinham ocorrido 323 eventos sobrevivência livre de doença invasiva (136 eventos no grupo abemaciclib e 187 eventos no grupo controlo). O tempo mediano de sobrevivência livre de doença invasiva nos dois grupos de tratamento não é reportado. Na data da segunda análise interina, o nível de significância baseado na função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming, era 0,0092 (página 42 do CSR do estudo monarchE de 20 de maio de 2020). Contudo, observou-se uma razão de riscos de 0,747 (IC95% 0,598 a 0,932), com um valor de p= 0,0096. A IDFS aos 2 anos era de 92,2% (IC95% 90,4 a 93,7) no grupo abemaciclib, e de 88,7% (IC95% 86,5 a 90,5) com uma diferença entre grupos de 3,5% (IC95% 0,9 a 6,1; p nominal= 0,0073).

Não foram reportados dados do efeito comparativo do tratamento na sobrevivência livre de doença.

A qualidade de vida foi uma medida de resultados exploratória, com muitas comparações de difícil interpretação. Adicionalmente, o estudo monarchE teve um desenho aberto colocando em causa a validade dos resultados de qualidade de vida.

Observaram-se eventos adversos em 2745/2791 doentes (98,4%) no grupo abemaciclib, e em 2486/2800 doentes (88,8%) no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 424/2791 doentes (15,2%) no grupo abemaciclib, e em 247/2800 doentes (8,8%) no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 181/2791 doentes (6,5%) no grupo abemaciclib, e em 30/2800 doentes (1,1%) no grupo controlo. Eventos adversos mais frequentes com abemaciclib foram diarreia (83,5% *vs.* 8,6%), neutropenia (45,8% *vs.* 5,6%), fadiga (40,6% vs. 17,8%), leucopénia (37,6% *vs.* 6,6%), dor abdominal (35,5% *vs.* 9,8%), náuseas (29,5% vs. 9,0%), e anemia (24,4% *vs.* 3,7%). Os eventos adversos de grau 3 a 5 mais frequentes com abemaciclib foram também os descritos anteriormente.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a medida de resultados 'sobrevivência global', como muito baixa para 'qualidade de vida', e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 8).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 8 - *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	Sim	Sim	Não[a]	Sim	Não**	NA	baixa	1
Sobrevivência livre de doença invasiva	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Sobrevivência livre de doença	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA		1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não	Não claro£	Sim	Não€	Sim	Não claro	NA	muito baixa	0
Eventos adversos	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de abemaciclib para *tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência.*

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal, como terapêuticas adjuvantes, numa única população (doentes adultos com cancro da mama em estadio precoce RH+, HER2 negativo, com envolvimento ganglionar, com elevado risco de recorrência), em que a intervenção era abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal, e o comparador era terapêutica hormonal isoladamente.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura realizada em junho de 2021, procurando identificar estudos aleatorizados, que avaliassem o tratamento adjuvante do cancro da mama em estadio precoce, com recetores hormonais positivos (HR+), HER- ou desconhecido, em qualquer estado menopausico. Os tratamentos pesquisados incluíram: tamoxifeno, letrozol, anastrozol, exemestano, abemaciclib + terapêutica hormonal (TH), palbociclib + TH, ribociclib + TH, e everolimus + TH. A revisão sistemática da literatura identificou 37 estudos. Dos 37 estudos identificados, cinco estudos incluíam doentes com cancro da mama HR+ e HER2 negativo: dois estudos comparavam palbociclib com terapêutica hormonal (PALLAS, e PENELOPE-B), um estudo comparava amebaciclib com terapêutica hormonal (monarchE), e dois estudos comparavam diferentes regimes de terapêutica hormonal (FACE e SUCCESS C subestudo endócrino). Contudo, o critério de risco elevado de recorrência variou significativamente entre os diferentes estudos, não sendo, portanto, adequado agrupá-los numa meta-análise em rede. No estudo monarchE, alto risco de recorrência foi definido como 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos ou um a três gânglios linfáticos axilares patológicos e pelo menos um dos seguintes critérios: tumor com pelo menos 5 centímetros, grau histológico 3, ou Ki-67 de pelo menos 20% avaliado centralmente.

O TAIM submeteu também um estudo (monarchE) aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 603 centros de 38 países (Portugal participou com 37 doentes), que incluiu 5.637 doentes adultos com cancro da mama com recetores hormonais positivos (HR+), HER2 negativo, e alto risco, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, como terapêutica adjuvante, abemaciclib por via

oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia, e terapêutica endócrina padrão (n= 2.808), ou terapêutica endócrina padrão (n= 2.829), e avaliou a sobrevivência livre de doença invasiva. Este estudo foi considerado como a melhor evidência disponível para avaliar a indicação de interesse.

O estudo incluiu doentes (homens e mulheres) com 18 ou mais anos, com cancro da mama em estadio precoce, RH+, HER2 negativo, invasivo, ressecado, sem metástases, que tinham sido submetidos a cirurgia definitiva do tumor da mama primário há não mais de 16 meses, com um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e adequada função de órgão. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar elevado risco de recorrência, definido como 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos ou um a três gânglios linfáticos axilares patológicos e pelo menos um dos seguintes critérios: tumor com pelo menos 5 centímetros, grau histológico 3, ou Ki-67 de pelo menos 20% avaliado centralmente. Foram excluídos os doentes com doença metastática, com cancro da mama gânglios negativo, ou cancro da mama inflamatório, com exposição prévia a inibidores CDK4 e CDK6, e com tratamento prévio com raloxifeno ou com terapêutica endócrina para prevenção do cancro da mama.

Os doentes incluídos no estudo monarchE tinham em média 52,1 anos, 99,4% eram do sexo feminino, 70,7% de raça branca e 24,2% de raça asiática. No basal, 43,5% das doentes estavam em estado pré menopausa, 15,2% tinham um estado funcional ECOG 1, 21,7% apresentavam um tumor com mais de 5 cm, 99,7% tinham gânglios axilares positivos, 59,6% tinham 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos, 38,2% apresentavam grau histológico 3, e 44,3% tinham Ki-67 de pelo menos 20% avaliado centralmente, sem desequilíbrios entre braços de tratamento.

Em termos de eficácia comparativa, abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal como tratamento adjuvante não mostrou benefício adicional em relação a terapêutica hormonal adjuvante isoladamente, em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de doença, ou qualidade de vida. Abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal adjuvante esteve associado a maior toxicidade que a terapêutica hormonal adjuvante isoladamente.

Em relação à sobrevivência global, na data de corte de 1 de abril de 2021 (primeira análise interina de sobrevivência global), tinham ocorrido 96 mortes (96/2808; 3,4%) no grupo abemaciclib e 90 mortes (90/2829; 3,2%) no grupo controlo (razão de riscos 1,091; IC95% 0,818 a 1,455; p nominal 0,5534). Nesta data, o tempo mediano de seguimento era de 27,1 meses no grupo abemaciclib, e de 27,2 meses no grupo controlo. A análise final de sobrevivência global foi planeada para quando tiverem ocorrido

650 eventos de sobrevivência global ou 10 anos após o último doente ter sido aleatorizado, o que ocorrer primeiro. Assim, estes resultados sofrem de grande imaturidade, pelo que devem ser interpretados com cuidado. Foi usada uma sequência hierarquizada de testes para controlar o erro de tipo I em 0,025 (unilateral) para a medida de resultado secundária 'sobrevivência global' na população ITT, que só seria testada se o IDFS-ITT, IDFS-KI67H, e IDFS-C1-KI67H tivessem significado estatístico. Na segunda análise interina, o limiar de significância estatística de IDFS-KI67H foi definido em valor de p= 0,02 (bilateral). Contudo, à data da segunda análise interina, o IDFS na subpopulação KI67H não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,71; IC95% 0,515 a 0,980; p= 0,03663 [bilateral]), comprometendo irremediavelmente os resultados de sobrevivência global a longo prazo.

Em relação à sobrevivência livre de doença invasiva (análise final IDFS), com um tempo mediano de seguimento de 15,4 meses no grupo abemaciclib, e de 15,5 meses no grupo controlo, tinham ocorrido 323 eventos sobrevivência livre de doença invasiva (136 eventos no grupo abemaciclib e 187 eventos no grupo controlo). O tempo mediano de sobrevivência livre de doença invasiva nos dois grupos de tratamento não é reportado. A IDFS aos 2 anos era de 92,2% (IC95% 90,4 a 93,7) no grupo abemaciclib, e de 88,7% (IC95% 86,5 a 90,5) com uma diferença entre grupos de 3,5% (IC95% 0,9 a 6,1; p nominal= 0,0073). Na data da segunda análise interina (análise final IDFS), o nível de significância baseado na função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming, era 0,0092 [unilateral]. Observou-se uma razão de riscos de 0,747 (IC95% 0,598 a 0,932), com um valor de p= 0,0096. De notar, o protocolo de estudo foi sujeito a várias Emendas, incluindo alterações do tamanho da amostra, das análises interinas (data e número de eventos), e do plano de análise estatística, num estudo com um desenho aberto, e em que a medida de resultado primário ultrapassou a maturidade prevista. Igualmente relevante, o TAIM não implementou nenhuma medida de mitigação do risco de viés, tendo conduzido um estudo com desenho aberto, sem revisão centralizada de recorrência da doença, e sem uma avaliação padronizada de recorrência da doença (em termos de métodos de deteção e periodicidade). Durante as visitas de estudo avaliou-se a existência de sinais e sintomas de recorrência local/regional e recorrência à distância e, na sequência, eram realizados exames, ao critério do investigador, para confirmar recorrência da doença. O protocolo de estudo sugeria que, sempre que possível, fosse feita confirmação por biópsia ou imagem, mas não era expressamente requerido. Foi observado que este facto pode colocar em causa a validade interna do estudo monarchE. Este risco é ainda aumentado por o protocolo de estudo prever a possibilidade de avaliações diferentes nos doentes dos dois braços de tratamento: para os doentes alocados ao braço comparador que não pudessem ser

avaliados nas visitas clínicas, as visitas 2, 4, 5, 7, e 8 tinham de ter lugar por telefone. Adicionalmente, eram permitidas visitas não programadas ao critério do investigador e, nessas visitas, eram permitidos procedimentos também ao critério do investigador. Esta abordagem é justificada pelas recomendações internacionais de boa prática clínica. De notar, trata-se de um estudo aleatorizado, conduzido para obtenção de AIM e financiamento, e não de um estudo realizado no contexto da prática clínica. Contudo, o TAIM apresenta agora o número de visitas nos dois braços de tratamento, sendo relevante que, no final do estudo, o número de visitas foi semelhante nos dois braços de tratamento.

A qualidade de vida foi uma medida de resultados exploratória (medida de resultado secundária não controlada para erro de tipo I), com muitas comparações de difícil interpretação, e com uma adesão a longo prazo aos questionários de qualidade de vida não reportada. Adicionalmente, o estudo monarchE teve um desenho aberto colocando em causa a validade dos resultados de qualidade de vida.

Em relação a segurança, o tratamento com abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal adjuvante esteve associado a maior toxicidade que a terapêutica hormonal adjuvante isoladamente. Observaram-se eventos adversos em 2745/2791 doentes (98,4%) no grupo abemaciclib, e em 2486/2800 doentes (88,8%) no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 424/2791 doentes (15,2%) no grupo abemaciclib, e em 247/2800 doentes (8,8%) no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 181/2791 doentes (6,5%) no grupo abemaciclib, e em 30/2800 doentes (1,1%) no grupo controlo. Eventos adversos mais frequentes com abemaciclib foram diarreia (83,5% *vs.* 8,6%), neutropenia (45,8% *vs.* 5,6%), fadiga (40,6% *vs.* 17,8%), leucopénia (37,6% *vs.* 6,6%), dor abdominal (35,5% *vs.* 9,8%), náuseas (29,5% *vs.* 9,0%), e anemia (24,4% vs. 3,7%). Os eventos adversos de grau 3 a 5 mais frequentes com abemaciclib foram também os descritos anteriormente.

Para serem incluídos no estudo monarchE os doentes tinham de apresentar elevado risco de recorrência, definido como 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos ou um a três gânglios linfáticos axilares patológicos e pelo menos um dos seguintes critérios: tumor com pelo menos 5 centímetros, grau histológico 3, ou Ki-67 de pelo menos 20% avaliado centralmente. Contudo, como descrito em 9.7., a relevância da presença de um Ki-67 elevado (≥20%) na recorrência da doença (como um modificador de efeito) é incerta. Na segunda análise interina, o limiar de significância estatística de IDFS-KI67H foi definido em valor de p= 0,02 (bilateral). Contudo, à data da segunda análise interina, o IDFS na subpopulação KI67H não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,71; IC95% 0,515 a

0,980; p= 0,03663 [bilateral]). Assim, a definição de risco elevado de recorrência, deveria excluir este critério, incluindo apenas os doentes com 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos ou um a três gânglios linfáticos axilares patológicos e pelo menos um tumor com pelo menos 5 centímetros ou com grau histológico 3.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de abemaciclib para tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência.

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional de abemaciclib mais terapêutica hormonal como tratamento adjuvante em relação a terapêutica hormonal adjuvante isoladamente.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo (estudo monarchE - I3Y-MC-JPCF) aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 603 centros de 38 países (Portugal participou com 37 doentes), que incluiu 5.637 doentes adultos com cancro da mama com recetores hormonais positivos (HR+), HER2 negativo, e alto risco de recorrência, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, como terapêutica adjuvante, abemaciclib por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia, e terapêutica endócrina padrão (n= 2.808), ou terapêutica endócrina adjuvante isoladamente (n= 2.829), não mostrou benefício adicional em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre doença, ou qualidade de vida. Abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal adjuvante esteve associado a maior toxicidade que a terapêutica hormonal adjuvante isoladamente. Em relação à sobrevivência livre de doença invasiva (análise final IDFS), com um tempo mediano de seguimento de 15,4 meses no grupo abemaciclib, e de 15,5 meses no grupo controlo, tinham ocorrido 323 eventos sobrevivência livre de doença invasiva (136 eventos no grupo abemaciclib e 187 eventos no grupo controlo). A IDFS aos 2 anos era de 92,2% (IC95% 90,4 a 93,7) no grupo abemaciclib, e de 88,7% (IC95% 86,5 a 90,5) com uma diferença entre grupos de 3,5% (IC95% 0,9 a 6,1; p nominal= 0,0073). Na data da segunda análise interina (análise final IDFS), o nível de significância baseado na função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming, era 0,0092 [unilateral]. Observou-se uma razão de riscos de 0,747 (IC95% 0,598 a 0,932), com um valor de p= 0,0096.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de abemaciclib para *tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência.*

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de abemaciclib mais terapêutica hormonal como tratamento adjuvante em relação a terapêutica hormonal adjuvante isoladamente.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo (estudo monarchE - I3Y-MC-JPCF) aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 603 centros de 38 países (Portugal participou com 37 doentes), que incluiu 5.637 doentes adultos com cancro da mama com recetores hormonais positivos (HR+), HER2 negativo, e alto risco de recorrência, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, como terapêutica adjuvante, abemaciclib por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia, e terapêutica endócrina padrão (n= 2.808), ou terapêutica endócrina adjuvante isoladamente (n= 2.829), não mostrou benefício adicional em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de doença, ou qualidade de vida. Abemaciclib em combinação com terapêutica hormonal adjuvante esteve associado a maior toxicidade que a terapêutica hormonal adjuvante isoladamente. Em relação à sobrevivência livre de doença invasiva (análise final IDFS), com um tempo mediano de seguimento de 15,4 meses no grupo abemaciclib, e de 15,5 meses no grupo controlo, tinham ocorrido 323 eventos sobrevivência livre de doença invasiva (136 eventos no grupo abemaciclib e 187 eventos no grupo controlo). A IDFS aos 2 anos era de 92,2% (IC95% 90,4 a 93,7) no grupo abemaciclib, e de 88,7% (IC95% 86,5 a 90,5) com uma diferença entre grupos de 3,5% (IC95% 0,9 a 6,1; p nominal= 0,0073). Na data da segunda análise interina (análise final IDFS), o nível de significância baseado na função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming, era 0,0092 [unilateral]. Observou-se uma razão de riscos de 0,747 (IC95% 0,598 a 0,932), com um valor de p= 0,0096.

A recomendação é favorável para os doentes com 4+ gânglios linfáticos axilares patológicos ou um a três gânglios linfáticos axilares patológicos e pelo menos um tumor com pelo menos 5 centímetros ou com grau histológico 3.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Verzenios (Abemaciclib), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Da avaliação farmacoterapêutica concluiu-se existir sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de abemaciclib na indicação financiada.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Rocha P, Nunes H. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Abemaciclib). INFARMED IP. Versão 1.0. 14/06/2022
2. Clinical efficacy and safety of adjuvant endocrine therapy for the treatment of HR+, HER2- early breast cancer: a systematic literature review. Final Report. Update #3. October 04, 2021
3. Clinical Study Report. monarchE: a randomized, open-label, phase 3 study of abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone in patients with high risk, node positive, early stage, hormone receptor positive, human epidermal receptor 2 negative, breast cancer. Study 13Y-MC-JPCF. 20 May 2020. Version 1.
4. Clinical Study Report. monarchE: a randomized, open-label, phase 3 study of abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone in patients with high risk, node positive, early stage, hormone receptor positive, human epidermal receptor 2 negative, breast cancer. Study 13Y-MC-JPCF. Data lock of 26 May 2021.
5. Protocol I3Y-MC-JPCF(e). A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer. NCT03155997. Approval Date: 18-Sep-2019