

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PIQRAY (ALPELISIB)

Piqray é indicado em associação com fulvestrant no tratamento de mulheres pós-menopáusicas, e de homens, com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR) positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia.

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

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 06/10/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): alpelisib

Nome do medicamento: Piqray

Apresentação: 56 comprimidos revestidos por película, 150 mg, nº registo 5798301; 56 comprimidos revestidos por película, (50 mg) + (200 mg), nº registo 5798319; 28 comprimidos revestidos por película, 200 mg, nº registo 5798327

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA INDEFERIDA: Piqray é indicado em associação com fulvestrant no tratamento de mulheres pós-menopáusicas, e de homens, com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR) positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Piqray foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na indicação em associação com fulvestrant no tratamento de mulheres pós-menopáusicas, e de homens, com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR) positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia.

Concluiu-se que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado do regime alpelisib mais fulvestrant em relação a fulvestrant em monoterapia, fulvestrant mais inibidores das cinases dependentes das ciclinas, ou em relação a quimioterapia.

1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

O cancro da mama encontra-se no segundo lugar na lista dos cancros mais frequentes, com cerca de 2.1 milhões de novos casos e uma taxa de incidência mundial de 46.3 casos (por 100.000 mulheres) em 2018. É o quarto cancro com mais mortes a nível mundial (627.000 mortes em 2018) e corresponde a cerca de 15% dos casos de morte por cancro entre as mulheres (*Globocan 2018; WHO*).

Em Portugal, houve aproximadamente 7 mil novos casos de cancro da mama em 2018, constituindo o 5º cancro com maior mortalidade (*Globocan 2018*). 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, estadio da doença, grau e tipo histológico, expressão dos recetores hormonais (de estrogénios e de progesterona) e sobreexpressão de HER2.

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 (CMA) 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 stresse emocional. No contexto de CMA, 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, vómitos, 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

O alpelisib é um inibidor classe I, da fosfatidilinositol-3-quinase de classe I (PI3K α). O aparecimento de mutações de função no gene que codifica a subunidade catalítica da PI3K (PIK3CA) leva à ativação da sinalização PI3K α e AKT, à transformação celular e ao desenvolvimento de tumores. O alpelisib inibe a fosforilação de alvos a jusante do PI3K, incluindo o AKT, que estão envolvidos na proliferação celular. Dada a natureza incurável do CMA, o tratamento tem como objetivos o controlo dos sintomas, a manutenção ou melhoria da qualidade de vida, prevenir a progressão da doença e prolongar a sobrevivência dos doentes. A seleção do tratamento deve ter em conta vários fatores, nomeadamente: características biológicas do tumor (como a expressão de RH e de HER2), terapêuticas prévias e as suas

toxicidades, intervalo livre de doença, extensão da doença, a idade fisiológica da doente, estado geral e comorbilidades, estado menopáusico e a necessidade de rápido controlo da doença/sintomas.

O tratamento do CMA é complexo, e deve basear-se numa discussão multidisciplinar, pois poderá incluir uma abordagem combinada envolvendo a cirurgia, a radioterapia e a terapêutica sistémica. As terapêuticas sistémicas disponíveis podem ser divididas em quimioterapia, terapêutica endócrina (dirigida aos recetores de estrogénios e progesterona) e terapêutica dirigida a alvos específicos. A quimioterapia (essencialmente citotóxicos das classes das antraciclina e dos taxanos) é utilizada em primeira linha no tratamento do CMA com RH -. A quimioterapia está indicada como tratamento de primeira linha em CMA com RH + quando existe envolvimento visceral extenso e é necessária uma resposta tumoral rápida. A capecitabina e a vinorelbina são recomendadas em linhas subsequentes, sendo a monoterapia com gemcitabina também usada na prática clínica. A quimioterapia combinada deve ser reservada para doentes em progressão clínica rápida, metástases viscerais com risco de vida ou necessidade de um rápido controlo dos sintomas e/ou doença.

Várias orientações, internacionais e nacionais (DGS) recomendam a terapêutica hormonal, de forma preferencial, nos casos de cancro da mama que expressam recetores hormonais e são negativos para o HER2. As exceções a esta recomendação são os casos de crise visceral, doença rapidamente progressiva ou resistência à terapêutica hormonal, definindo-se:

- resistência endócrina primária: recidiva durante os primeiros 2 anos de terapêutica endócrina adjuvante ou doença progressiva nos primeiros 6 meses da terapêutica endócrina de primeira linha para cancro da mama metastático sob terapêutica endócrina.
- resistência endócrina secundária (adquirida): recidiva durante a terapêutica adjuvante mas após os primeiros 2 anos, ou uma recidiva nos 12 meses após completar terapêutica endócrina adjuvante ou doença progressiva nos os primeiros 6 meses da terapêutica endócrina para o cancro da mama metastático.

Piqray (alpelisib)

A indicação terapêutica requerida é (em associação com fulvestrant) no tratamento de mulheres pós-menopáusicas e de homens com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetores hormonais positivos e HER2 negativo, após progressão com terapêutica endócrina em monoterapia.

O tratamento habitual dos doentes com cancro da mama avançado com RH positivos e HER2 negativo é terapêutica endócrina +/-inibidor de cinase dependente das ciclinas. Não está definida uma sequência ótima de terapêutica endócrina. Entre as opções disponíveis incluem-se o tamoxifeno, inibidores da aromatase e o fulvestrant. Dado que a indicação é após progressão com terapêutica endócrina em monoterapia, assume-se que os doentes não tenham tido tratamento prévio com inibidor de cinase dependente das ciclinas, pelo que se admite a associação de terapêutica endócrina com inibidor de cinase dependente das ciclinas como alternativa terapêutica preferencial. A combinação de terapêutica endócrina com everolimus (everolimus + exemestano) também pode ser considerada uma alternativa terapêutica neste contexto, mas a associação de everolimus acompanha-se de toxicidade considerável, sendo raramente utilizada. Mesmo as doentes que respondem inicialmente ao tratamento com terapêutica hormonal acabam por apresentar progressão da doença, como resultado do desenvolvimento de resistência pelo que o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas à prevenção ou reversão da resistência hormonal é uma necessidade

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Mulheres pós-menopáusicas, e homens, com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR) positivo, com recetor	Alpelisib + fulvestrant	- Terapêutica endócrina ±

	do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia		<p>- Inibidores das cinases dependentes das ciclinas (palbociclib, ribociclib, abemaciclib)</p> <p>- Quimioterapia</p>
--	--	--	--

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de Comparação	Medicamento em avaliação	<p>Alpelisib</p> <p>A dose recomendada é de 300 mg de alpelisib (2 x 150 mg comprimidos revestidos por película) tomada uma vez por dia de forma continuada. Deve ser tomado imediatamente após ingestão de alimentos, aproximadamente sempre à mesma hora do dia. A dose máxima diária recomendada é de 300 mg. Se uma dose for esquecida, pode ser tomada imediatamente após a ingestão de alimentos, no prazo de 9 horas após a hora em que é habitualmente administrada. Após mais de 9 horas, a dose desse dia não deve ser tomada. No dia seguinte, alpelisib deve ser tomado à hora habitual. Se o doente vomitar depois de tomar a dose, não deve tomar uma dose adicional nesse dia e deve continuar no esquema posológico habitual, no dia seguinte à hora habitual. Alpelisib deve ser utilizado em associação com fulvestrant. A dose de fulvestrant recomendada é de 500 mg administrada por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29 e uma vez por mês daí em diante. O tratamento deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico da terapêutica ou até ocorrer toxicidade inaceitável. Pode ser necessário modificar a dose para melhorar a tolerabilidade.</p>
	Medicamento comparador	<p>Letrozol, comprimidos revestidos por película, dose de 2,5 mg</p> <p>Exemestano, comprimidos revestidos, dose de 25 mg</p> <p>Anastrozol, comprimidos revestidos por película, dose de 1 mg</p> <p>Fulvestrant, Solução injetável, 250mg/5ml, dose total 500mg.</p> <p>Palbociclib, cápsula, dose de 125mg, uma vez por dia</p> <p>Ribociclib, comprimido, dose de 600 mg (três comprimidos revestidos por película de 200 mg) de ribociclib uma vez por dia</p> <p>Abemaciclib, comprimido, dose de 150 mg, duas vezes por dia</p>

		Quimioterapia: antraciclina ou taxanos (na ausência de tratamento prévio com estes agentes ou intervalo livre de doença \geq 12 meses e dose cumulativa máxima não atingida); capecitabina.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Sendo a metastização óssea a mais frequente em cancro da mama, esse contexto leva à prescrição de bifosfonatos ou denosumab na prática clínica.
	Medicamento comparador	NA

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
Sobrevida global	9	Crítico
Sobrevida livre de progressão	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Taxa de resposta	6	Importante
Efeitos adversos	6	Importante
Efeitos adversos de grau 3 ou 4	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico
Interrupção de tratamento por efeitos adversos	8	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Comparação alpelisib mais fulvestrant vs fulvestrant

Estudo SOLAR-1¹⁻³

Desenho do estudo

O estudo CBYL719C2301 (SOLAR-1)¹⁻³ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 198 centros de 34 países (Portugal não incluído), que incluiu 572 doentes com cancro da mama, recetores hormonais positivos (RH-positivo), HER2 negativos, que tinham recebido terapêutica endócrina prévia, e que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem alpelisib na dose de 300 mg por dia mais fulvestrant 500 mg no dia 15 e a cada 28 dias ou placebo mais fulvestrant, e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Os doentes foram incluídos em duas coortes em função do estado de mutação PIK3CA.

O estudo consistiu de 4 fases: *screening*), fase de tratamento aleatório, fase de seguimento pós tratamento, e seguimento de sobrevivência pós tratamento.

Crítérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos os doentes tinham de ter um diagnóstico, histológica ou citologicamente confirmado, de cancro da mama com recetores hormonais positivos (recetores estrogénicos e /ou progesterona), HER negativo, avançado (com recorrência loco-regional sem possibilidade de tratamento curativo, ou metastático), com evidência de progressão ou recorrência radiológica ou objetiva, durante ou após tratamento com um inibidor da aromatase, no caso de mulheres tinham de ser amenorreicas.

Para serem incluídos os doentes tinham ainda de fornecer tecido tumoral adequado para a análise do estado mutacional PIK3CA, terem doença mensurável de acordo com o RECIST 1.1, apresentarem um ECOG 0 ou 1, e terem função hematológica, renal e hepática adequada.

Foram ainda excluídos os doentes com diabetes de tipo 1 e diabetes de tipo 2 não controlada.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram alocados a uma de duas coortes, de acordo com o estado PIK3CA (mutado vs não mutado), não sendo o estado de mutação conhecido dos doentes ou investigadores. Os doentes foram depois aleatorizados em cada uma das coortes,, numa relação de 1:1, para receberem alpelisib 300 mg uma vez por dia por via oral mais fulvestrant 500 mg intramuscular nos dias 1 e 15 do ciclo 1 de 28 dias, e no dia 1±3 dias dos ciclos subsequentes, ou placebo mais fulvestrant 500 mg intramuscular nos dias 1 e 15 do ciclo 1 de 28 dias, e no dia 1±3 dias dos ciclos subsequentes. A aleatorização foi estratificada pela presença de metástases pulmonares e/ou hepáticas (sim vs não) e tratamento prévio com inibidor CDK4/6 (sim/não).

Os braços de tratamento a que os doentes estavam alocados eram ocultos dos doentes, investigadores e outros membros da equipa de investigação até à data do encerramento da base de dados final.

Procedimentos

Antes da inclusão, a coorte em que o doente iria ser incluído era centralmente determinada de acordo com a presença (n= 341) ou ausência (n= 231) de mutação PIK3CA. Os doentes e investigadores não tinham conhecimento da coorte em que os doentes foram incluídos. Os doentes de cada coorte foram depois aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem alpelisib 300 mg uma vez por dia por via oral mais fulvestrant 500 mg intramuscular nos dias 1 e 15 do ciclo 1 de 28 dias, e no dia 1±3 dias dos ciclos subsequentes, ou placebo mais fulvestrant 500 mg intramuscular nos dias 1 e 15 do ciclo 1 de 28 dias, e no dia 1±3 dias dos ciclos subsequentes.

Foram realizados exames de imagem (TAC, RMN, ou ambos) nas 4 semanas antes da aleatorização, a cada 8 semanas durante os primeiros 18 meses, e depois a cada 12 semanas até à progressão da doença, ou saída do estudo por qualquer motivo.

Durante as primeiras 8 semanas, foram colhidos os sinais vitais e realizadas análises hematológicas e bioquímicas a cada duas semanas, e depois a cada 4 semanas.

Todos os doentes foram seguidos, a cada 12 semanas, para avaliar a sobrevivência após terminarem o tratamento de estudo e as avaliações tumorais, até que o número de eventos 'sobrevivência global' estimados como necessários fosse atingido, ou até que o estudo fosse terminado por outros motivos

Medidas de resultado

A variável de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador, na coorte de doentes com cancro da mama avançado com mutação PIK3CA. A sobrevivência livre de progressão foi o tempo desde a aleatorização até à data da primeira progressão documentada pelo investigador ou morte de qualquer causa. No caso de o doente iniciar uma nova terapêutica anti-neoplásica, o doente não era censurado nessa data, continuando a ser avaliado tendo em conta o tratamento a que inicialmente tinha sido alocado.

A principal variável de resultado secundária foi a sobrevivência global na coorte de doentes com cancro da mama avançado com mutação PIK3CA.

As outras medidas de eficácia secundárias foram a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador, na coorte de doentes com cancro da mama avançado sem mutação PIK3CA, a sobrevivência global na coorte de doentes com cancro da mama avançado sem mutação PIK3CA, taxa de resposta nas populações com e sem mutação PIK3CA, tempo até à deterioração ECOG nas populações com e sem mutação PIK3CA, segurança e qualidade de vida (EORTC QLQ-C30, BPI-SF, e EQ-5D-5L).

Análise estatística

A população intenção de tratar incluiu todos os doentes aleatorizados de acordo com a coorte e tratamento a que foram alocados e foi usada na análise de eficácia. A população de segurança incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo.

Estimou-se que seriam necessários 243 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS), para detetar com um poder de 83,8%, uma razão de riscos da sobrevivência livre de progressão de 0,6. Foram realizadas duas análises interinas, a primeira quando tinham ocorrido 42% (análise de futilidade), e a segunda quando tinham ocorrido 78% (análise de eficácia) dos eventos PFS estimados como

necessários. Foi alocado um alfa global de 0,02 à coorte com mutação PIK3CA, dos quais 0,0001 foi consumido na análise interina de eficácia, deixando um nível de alfa restante de 0,0199 para a análise final da PFS.

A população sem mutação PIK3CA foi analisada a um nível de significância de 0,5% (unilateral).

Foi obtida evidência de suporte dos resultados da análise primária, através de uma análise da sobrevivência livre de progressão avaliada centralmente, em 50% da população com mutação PIK3CA, obtida de forma aleatória.

A sobrevivência global foi analisada a um nível de significância de 2% (unilateral). Para controlar para um erro de tipo I a um nível de 5%, a sobrevivência global só era testada se o efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão tivesse significado estatístico.

Resultados

Fluxo de doentes

Estudo teve início em 26 de Julho de 2015 e a data de corte da primeira análise interina foi a 12 de Junho de 2018.

Foram incluídos 572 doentes, 341 doentes na coorte com mutação PIK3CA, e 231 na coorte sem mutação PIK3CA. Na coorte com mutação PIK3CA, 169 doentes foram aleatorizados para receberem alpelisib mais fulvestrant e 172 para receberem placebo mais fulvestrant. Um doente no grupo placebo não recebeu a medicação do estudo.

Do total, 93 doentes no grupo alpelisib, e 117 doentes no grupo placebo interromperam precocemente o tratamento. O motivo mais frequente de descontinuação do tratamento foi progressão da doença (alpelisib: 55,0%; placebo: 68,0%).

Foram apresentados depois dados da análise final (data de corte 23 de abril de 2020), sob a forma de um Power Point apresentado no congresso da ESMO de 2020. Nesta data, tinham descontinuado tratamento 148 doentes (87,6%) no grupo alpelisib, e 164 doentes (95,3%) no grupo placebo. O motivo mais frequente de descontinuação do tratamento foi progressão da doença (alpelisib: 65,7%; placebo: 80,2%)²

Características basais de doentes

A idade média era de 63 anos e 99,4 % eram do sexo feminino. As características demográficas e clínicas dos participantes encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: características da população do estudo

Characteristic	PIK3CA-mutant Cohort		PIK3CA-non-mutant Cohort	
	Alpelisib Group (n=169)	Placebo Group (n=172)	Alpelisib Group (n=115)	Placebo Group (n=116)
Median age (range) — yr	63.0 (25–87)	64.0 (38–92)	62.0 (39–82)	63.0 (32–88)
Sex — no. (%)				
Female	168 (99.4)	172 (100)	115 (100)	116 (100)
Male	1 (0.6)	0	0	0
Race — no. (%)				
White	117 (69.2)	109 (63.4)	82 (71.3)	69 (59.5)
Asian	34 (20.1)	40 (23.3)	25 (21.7)	26 (22.4)
Black or African American	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)
Other or unknown	17 (10.1)	20 (11.6)	7 (6.1)	18 (15.5)
Region — no. (%)				
Europe	86 (50.9)	87 (50.6)	67 (58.3)	58 (50.0)
North America	19 (11.2)	24 (14.0)	10 (8.7)	13 (11.2)
Asia	32 (18.9)	38 (22.1)	24 (20.9)	26 (22.4)
Latin America	14 (8.3)	17 (9.9)	3 (2.6)	9 (7.8)
Other	18 (10.7)	6 (3.5)	11 (9.6)	10 (8.6)
ECOG performance status — no. (%)				
0	112 (66.3)	113 (65.7)	84 (73.0)	79 (68.1)
1	56 (33.1)	58 (33.7)	30 (26.1)	37 (31.9)
Missing	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	0

Fonte: Extraído de referência 3

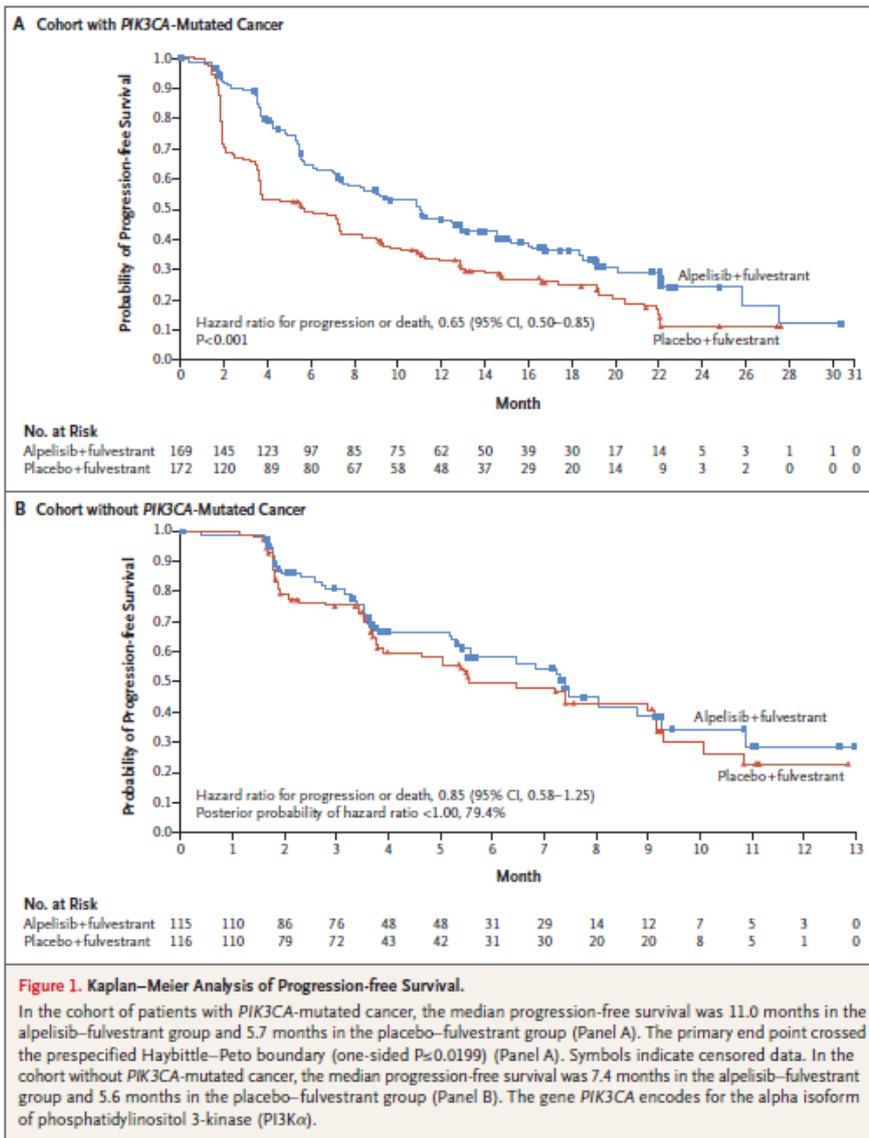
Piqray (alpelisib)

Eficácia

Sobrevivência livre de progressão

No coorte de doentes com mutação PIK3CA, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 11,0 meses (IC95% 7,5 a 14,5) no grupo alpelisib, e de 5,7 meses (IC95% 3,7 a 7,4) no grupo placebo, uma diferença de 5,3 meses. Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: Efeito do tratamento na PFS

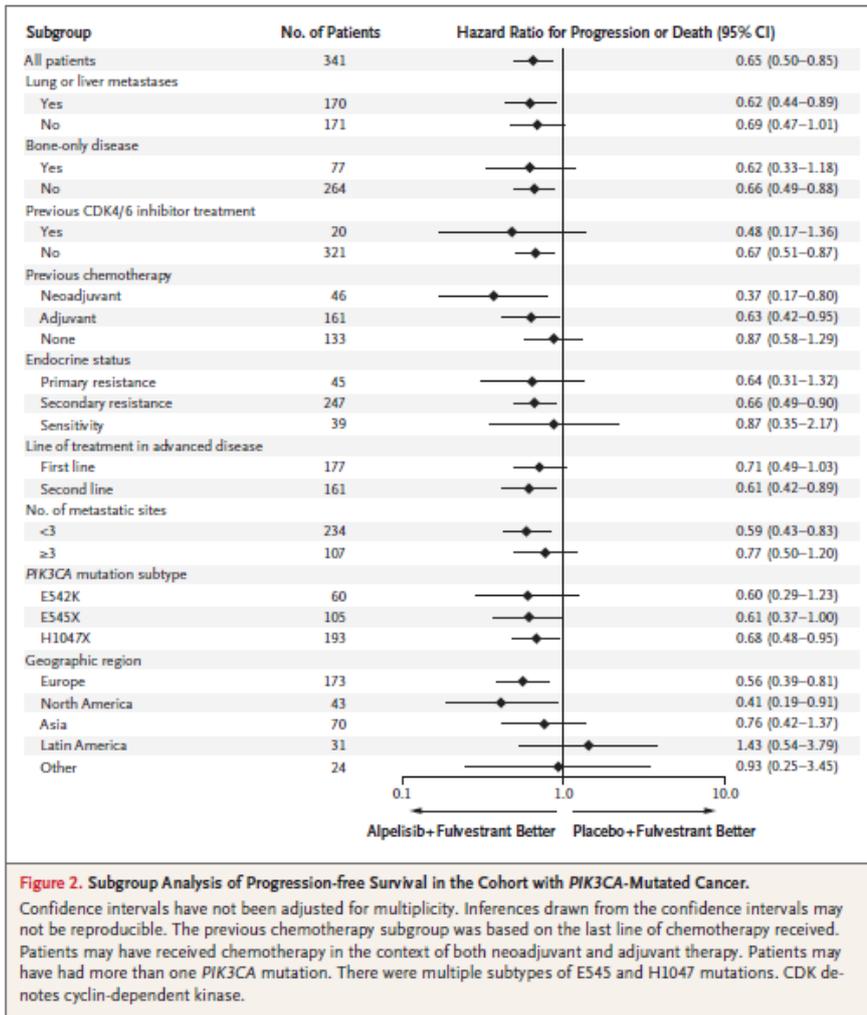


Fonte: extraído da referência 1

Piqray (alpelisib)

Por revisão centralizada aleatória, a mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 11,1 meses (IC95% 7,3 a 16,8) no grupo alpelisib, e de 3,7 meses (IC95% 2,1 a 5,6) no grupo placebo, uma diferença de 7,4 meses Ref. 1, 2

Figura 4: Sobrevivência livre de progressão por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 1

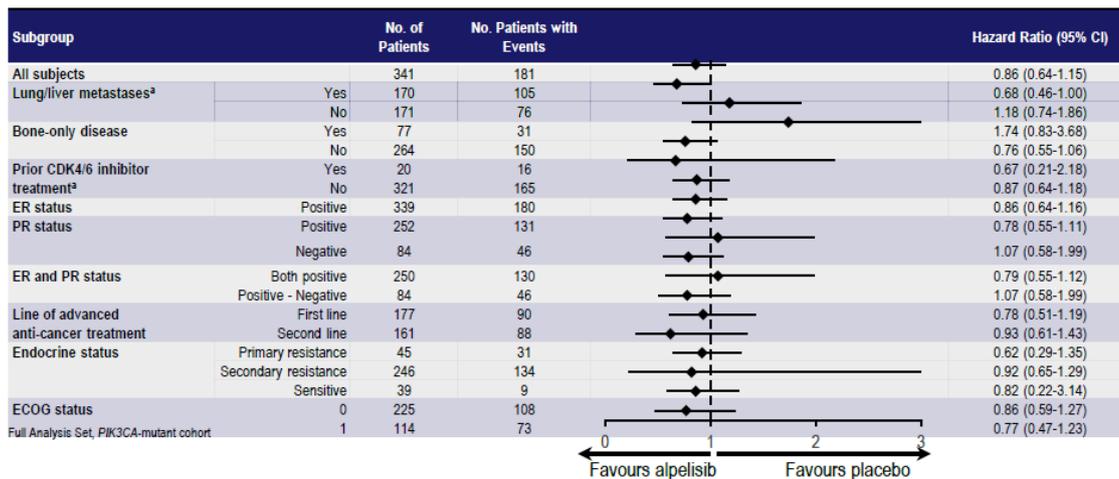
Sobrevivência global

Foram apresentados dados da análise final (data de corte 23 de Abril de 2020), sob a forma de um *Power Point* apresentado no congresso da ESMO de 2020. De acordo com esta fonte, esta análise foi baseada em 181 eventos sobrevivência global. A mediana de sobrevivência global era 39,3 meses (IC95% 34,1 a 44,9) no grupo alpelisib, e de 31,4 meses (IC95% 26,8 a 41,3) no grupo placebo.

Observaram-se eventos sobrevivência global em 87/169 doentes (51,5%) no grupo alpelisib, e em 94/172 doentes (54,7%) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,86 (IC95% 0,64 a 1,15; p unilateral= 0,15).

O efeito do tratamento na sobrevivência global nos subgrupos pré-especificados não mostrou diferenças no efeito do tratamento nos diferentes subgrupos. Estes dados podem ser observados na Figura 6.

Figura 5: *Sobrevivência global por subgrupos*

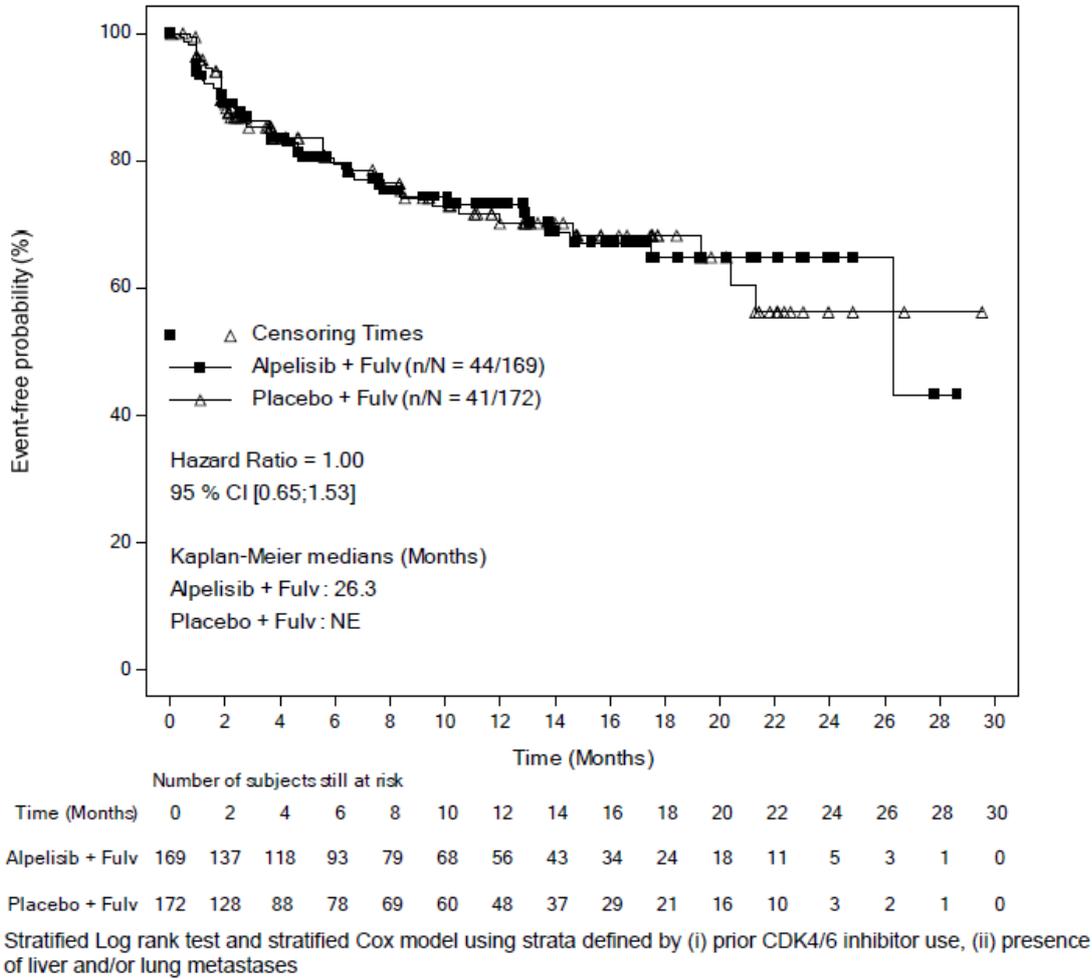


Fonte: *Extraído de referência 2*

Taxa de resposta global

Observou uma taxa global de resposta em 45/169 doentes (26,6%; IC95% 20,1 a 34,0) no grupo alpelisib, e em 22/172 doentes (12,8%; IC95% 8,2 a 18,7) no grupo placebo (p nominal = 0,0006)

Figura 6: *Taxa de resposta global*



Fonte: Extraído de referência 1

Qualidade de vida

Foram utilizados vários instrumentos de avaliação da qualidade de vida como medidas de resultado secundárias (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L). Contudo, estas análises não foram ajustadas para

multiplicidade, as taxas de resposta ao longo do estudo são relativamente baixas, e o *effect size* utilizado (tempo até uma deterioração de 10%) não era o efeito primário definido (variação em relação ao basal), pelo que estes resultados não são informativos para a tomada de decisão.

Apesar disso, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na qualidade de vida, utilizando os instrumentos selecionados.

Segurança

A segurança foi analisada na população ITT do estudo SOLAR-1, incluindo doentes com e sem mutação PIK3CA.

Observaram-se eventos adversos em 282/284 doentes (99,3%) no grupo alpelisib, e em 264/287 doentes (92,0%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento em 264/284 doentes (93,0%) no grupo alpelisib, e em 181/287 doentes (63,1%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 99/284 doentes (34,9%) no grupo alpelisib, e em 48/287 doentes (16,7%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 64/284 doentes (22,5%) no grupo alpelisib, e em 5/287 doentes (1,7%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 relacionados com o tratamento em 186/284 doentes (65,5%) no grupo alpelisib, e em 32/287 doentes (11,1%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos fatais relacionados com o tratamento em 1/284 doentes (0,4%) no grupo alpelisib, e em 0/287 doentes (0%) no grupo placebo.

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 71/284 doentes (25%) no grupo alpelisib, e em 12/287 doentes (4,2%) no grupo placebo.

Eventos adversos mais frequentes no grupo alpelisib incluíram hiperglicémia (+53,9%), diarreia (+42,0%), diminuição do apetite (+25,1%), rash (+29,7%), perda de peso (+24,7%), náuseas (+22,4%), estomatite (+18,3%), vômitos (+17,3%), alopecia (+17,3%), inflamação de mucosas (+17,3%), disgeusia (+13,0%), prurido (+12,4%), rash maculo-papular (+12,4%), e pele seca (+11,3%).

Tabela 5: *Eventos adversos mais frequentes*

Table 3. Most Frequent Adverse Events, According to Single Preferred Term and Regardless of Relationship to Intervention, in the Overall Patient Population.*

Adverse Event	Alpelisib–Fulvestrant Group (N=284)			Placebo–Fulvestrant Group (N=287)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any adverse event	282 (99.3)	183 (64.4)	33 (11.6)	264 (92.0)	87 (30.3)	15 (5.2)
Hyperglycemia†	181 (63.7)	93 (32.7)	11 (3.9)	28 (9.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
Diarrhea‡	164 (57.7)	19 (6.7)	0	45 (15.7)	1 (0.3)	0
Nausea‡	127 (44.7)	7 (2.5)	0	64 (22.3)	1 (0.3)	0
Decreased appetite	101 (35.6)	2 (0.7)	0	30 (10.5)	1 (0.3)	0
Rash§	101 (35.6)	28 (9.9)	0	17 (5.9)	1 (0.3)	0
Vomiting‡	77 (27.1)	2 (0.7)	0	28 (9.8)	1 (0.3)	0
Weight loss	76 (26.8)	11 (3.9)	0	6 (2.1)	0	0
Stomatitis	70 (24.6)	7 (2.5)	0	18 (6.3)	0	0
Fatigue	69 (24.3)	10 (3.5)	0	49 (17.1)	3 (1.0)	0
Asthenia	58 (20.4)	5 (1.8)	0	37 (12.9)	0	0
Alopecia	56 (19.7)	0	0	7 (2.4)	0	0
Mucosal inflammation	52 (18.3)	6 (2.1)	0	3 (1.0)	0	0
Pruritus	51 (18.0)	2 (0.7)	0	16 (5.6)	0	0
Headache	50 (17.6)	2 (0.7)	0	38 (13.2)	0	0
Dysgeusia	47 (16.5)	0	0	10 (3.5)	0	0
Arthralgia	32 (11.3)	1 (0.4)	0	47 (16.4)	3 (1.0)	0

* Safety analyses included all the patients who received at least one dose of any trial agent; one patient who was randomly assigned to the placebo–fulvestrant group did not receive either placebo or fulvestrant. The events that are listed were reported as a single term in at least 15% of the patients for any grade in either group. Three adverse events of special interest (pancreatitis, severe cutaneous reactions, and pneumonitis) fell below the reporting threshold listed here. Hypersensitivity, which occurred in 16.5% of the patients in the alpelisib–fulvestrant group (grade ≥3 in 1.8%) and in 4.2% of those in the placebo–fulvestrant group (grade ≥3 in none), was not reported as any single preferred term that reached the reporting threshold listed here.

† Adverse events of any grade related to hyperglycemia (including diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin resistance, and metabolic syndrome [preferred terms] and others [see the Methods section in the Supplementary Appendix for a complete list]) were reported in 65.8% of the patients in the alpelisib–fulvestrant group (grade ≥3 in 38.0%) and in 10.5% of those in the placebo–fulvestrant group (grade ≥3 in 0.7%).

‡ Gastrointestinal toxic effects of any grade (including nausea, vomiting, and diarrhea [preferred terms] and others [see the Methods section in the Supplementary Appendix for a complete list]) were reported in 75.4% of the patients in the alpelisib–fulvestrant group (grade ≥3 in 8.8%) and in 34.8% of those in the placebo–fulvestrant group (grade ≥3 in 1.0%). Diarrhea was assessed at a maximum grade 2 severity in 18.3% of the patients.

§ Adverse events of any grade related to rash (including rash, rash follicular, rash generalized, and rash maculopapular [preferred terms] and others [see the Methods section in the Supplementary Appendix for a complete list]) were reported in 53.9% of the patients in the alpelisib–fulvestrant group (grade ≥3 in 20.1%) and in 8.4% of those in the placebo–fulvestrant group (grade ≥3 in 0.3%).

Fonte: *Extraído de referência 1*

Comparação alpelisib mais fulvestrant vs fulvestrant mais inibidores das cinases dependentes das ciclinas (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) e vs quimioterapia

Métodos

Identificação de informação

Foi apresentada uma revisão sistemática para identificar estudos aleatorizados, na população de interesse, de comparação entre alpelisib mais fulvestrant e fulvestrant mais inibidores das cinases dependentes das ciclinas (palbociclib, ribociclib, abemaciclib), e entre alpelisib mais fulvestrant e quimioterapia (paclitaxel, docetaxel, capecitabina).

Análise dos estudos incluídos

Meta-análise e comparações múltiplas

Apenas foi apresentado o resultado de comparações indiretas dois a dois (ITC) utilizando o método de Bucher.

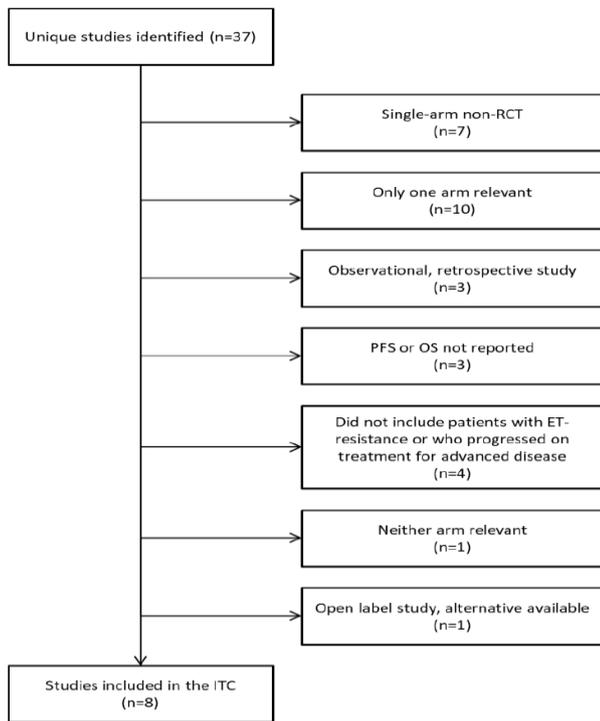
Resultados

Identificação de informação

A revisão sistemática identificou 357 citações referentes a 37 estudos únicos. Destes, 8 estudos foram considerados relevantes e incluídos nas comparações.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 7.

Figura 7: Resultados da revisão sistemática



Fonte: Extraído de referência 4

Estudos incluídos na avaliação

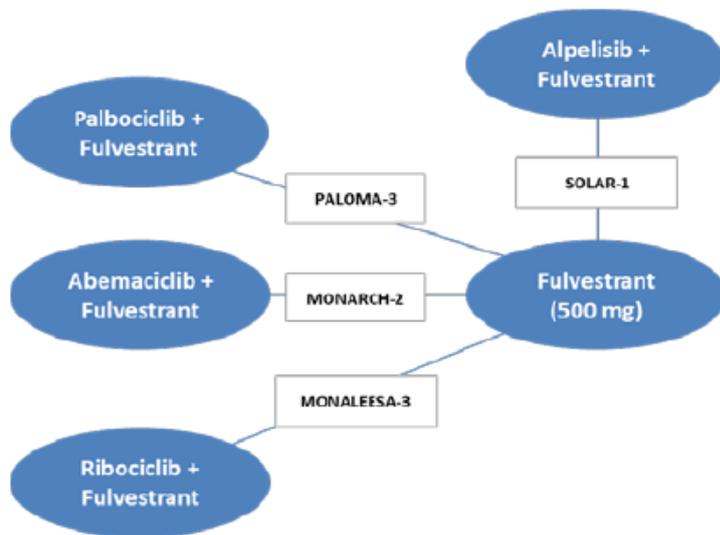
Não foi identificado nenhum estudo de comparação direta entre alpelisib mais fulvestrant e os comparadores de interesse. Foi identificado um único estudo de alpelisib (SOLAR-1).

Por isso foram apresentadas comparações indiretas entre os regimes de interesse. Com esse objetivo, a população incluída no estudo SOLAR-1 foi dividida em duas sub-populações: população em tratamento de primeira linha (alpelisib n=68), e em tratamento de segunda linha (alpelisib n= 79).

Na população de primeira linha foram identificados 4 estudos: um estudo comparando alpelisib mais fulvestrant com fulvestrant (SOLAR-1), um estudo comparando palbociclib mais fulvestrant com fulvestrant (PALOMA-3), um estudo comparando abemaciclib mais fulvestrant com fulvestrant (MONARCH-2), e um estudo comparando ribociclib mais fulvestrant co fulvestrant (MONALEESA-3), estes estudos formavam uma rede de evidência em estrela.

A rede de evidência da população em primeira linha é mostrada na Figura 8.

Figura 8: Rede de evidência – primeira linha de tratamento



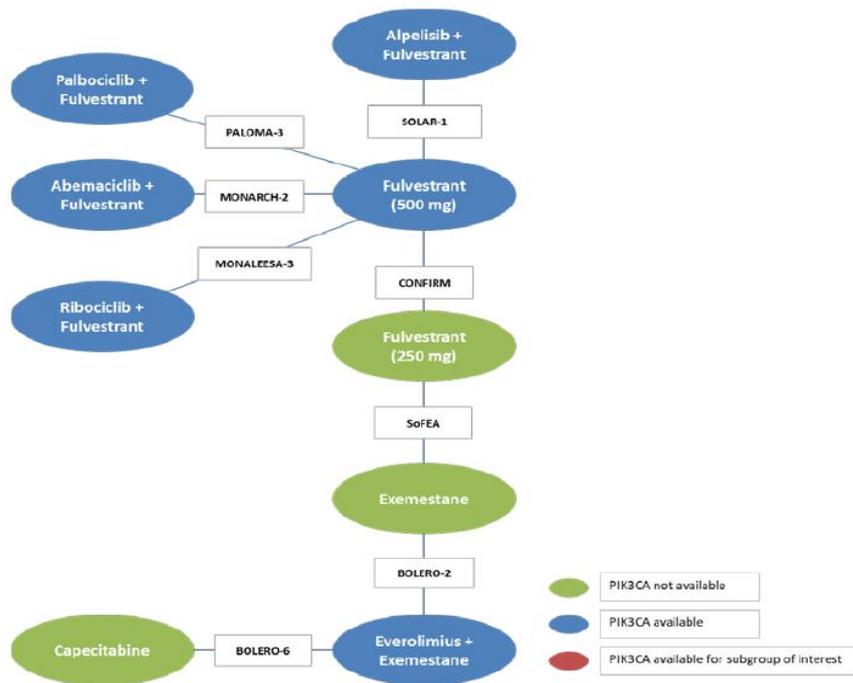
Fonte: Extraído de referência 4

Contudo, nenhum dos estudos comparadores reportava resultados de sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão no sub-grupo de doentes com cancro da mama, com recetores hormonais positivos, HER negativo, com mutação PIK3CA, com recorrência ≤ 12 meses após terapêutica hormonal adjuvante, e que não receberam terapêutica hormonal para doença avançada.

Na população de segunda linha foram identificados 8 estudos: um estudo comparando alpelisib mais fulvestrant com fulvestrant (SOLAR-1), um estudo comparando palbociclib mais fulvestrant com fulvestrant (PALOMA-3), um estudo comparando abemaciclib mais fulvestrant com fulvestrant (MONARCH-2), um estudo comparando ribociclib mais fulvestrant com fulvestrant (MONALEESA-3), um estudo comparando fulvestrant 250 mg com fulvestrant 500 mg (CONFIRM), um estudo comparando fulvestrant 250 mg com exemestano (SoFEA), um estudo comparando exemestano com everolimus mais exemestano (BOLERO-2), e um estudo comparando everolimus mais exemestano com capecitabina (BOLERO-6).

A rede de evidência da população em segunda linha é mostrada na Figura 9.

Figura 9: Rede de evidência – segunda linha de tratamento



Fonte: Extraído de referência 4

Contudo, também aqui, nenhum dos estudos comparadores reportava resultados de sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão no sub-grupo de doentes com cancro da mama, com recetores hormonais positivos, HER negativo, com mutação PIK3CA, que progrediram após uma única terapêutica hormonal para doença avançada.

De salientar, que a ligação da rede para quimioterapia (exemestano, everolimus, capecitabina) se faz pelo estudo CONFIRM que utiliza uma dose de fulvestrano (250 mg) que não coincide com a dose aprovada.

Medidas de resultado incluídas

Foi apresentada a exequibilidade de avaliar o efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado: sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão.

Não se observaram diferenças entre estudos na definição das medidas de resultado.

Modificadores de efeito

Foi avaliado se as características basais das populações, que divergiam entre os estudos em comparação, eram modificadores de efeito do tratamento na sobrevivência global/PFS, tendo avaliado, entre outras, as seguintes características: presença vs ausência de mutação PIK3CA, doentes em pré menopausa vs pós menopausa, tumores HER positivos vs HER negativos, terapêutica hormonal em contexto (neo)adjuvante vs em contexto de doença avançada/metastática, primeira linha vs segunda linha.

Embora, tendo por base os estudos em comparação, tenha sido remetida a conclusão de que estas variáveis não eram modificadores de efeito, considerou-se que devido à elevada heterogeneidade entre as populações dos diferentes estudos, os resultados obtidos não eram informativos para a tomada de decisão.

Eficácia

Devido aos problemas metodológicos (amostras pequenas, populações não coincidindo com a população de interesse, ligações de rede através de doses não aprovadas de fulvestrano), os resultados de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, tanto na população de primeira linha, como na população de segunda linha, e em relação a todos os compradores, foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento, tanto na população de primeira linha, como na população de segunda linha, para todos os comparadores.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do alpelisib foi analisado para cada *medida de resultado*.

Comparação entre alpelisib mais fulvestrant vs fulvestrant em monoterapia

Na comparação entre alpelisib mais fulvestrant vs fulvestrant em monoterapia, o alpelisib esteve associado a melhor sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global, sem diferença em relação a sobrevivência global ou qualidade de vida, e apresentando maior toxicidade.

A mediana da **sobrevivência livre de progressão** foi de 11,0 meses (IC95% 7,5 a 14,5) no grupo alpelisib, e de 5,7 meses (IC95% 3,7 a 7,4) no grupo placebo, uma diferença de 5,3 meses. Observaram-se eventos PFS em 103/169 doentes (60,9%) no grupo alpelisib, e em 129/172 doentes (75,0%) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,65 (IC95% 0,50 a 0,85; p unilateral= 0,00065).

Observou uma **taxa global de resposta** em 45/169 doentes (26,6%; IC95% 20,1 a 34,0) no grupo alpelisib, e em 22/172 doentes (12,8%; IC95% 8,2 a 18,7) no grupo placebo (p nominal = 0,0006)

A mediana de **sobrevivência global** era 39,3 meses (IC95% 34,1 a 44,9) no grupo alpelisib, e de 31,4 meses (IC95% 26,8 a 41,3) no grupo placebo. Observaram-se eventos sobrevivência global em 87/169 doentes (51,5%) no grupo alpelisib, e em 94/172 doentes (54,7%) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,86 (IC95% 0,64 a 1,15; p unilateral= 0,15).

Foram utilizados vários instrumentos de avaliação da **qualidade de vida** como medidas de resultado secundárias (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L). Contudo, estas análises não foram ajustadas para multiplicidade, as taxas de resposta ao longo do estudo são relativamente baixas, e o *effect size* utilizado (tempo até uma deterioração de 10%) não era o efeito primário definido (variação em relação ao basal), pelo que estes resultados não são informativos para a tomada de decisão. Apesar disso, não se

observaram diferenças entre grupos de tratamento na qualidade de vida, utilizando os instrumentos selecionados.

Em relação a toxicidade, observaram-se **eventos adversos** relacionados com o tratamento em 264/284 doentes (93,0%) no grupo alpelisib, e em 181/287 doentes (63,1%) no grupo placebo.

Observaram-se **eventos adversos graves** relacionados com o tratamento em 64/284 doentes (22,5%) no grupo alpelisib, e em 5/287 doentes (1,7%) no grupo placebo.

Observaram-se **eventos adversos de grau 3-4** relacionados com o tratamento, em 186/284 doentes (65,5%) no grupo alpelisib, e em 32/287 doentes (11,1%) no grupo placebo.

Observaram-se **eventos adversos fatais** relacionados com o tratamento em 1/284 doentes (0,4%) no grupo alpelisib, e em 0/287 doentes (0%) no grupo placebo.

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 62/284 doentes (21,8%) no grupo alpelisib, e em 9/287 doentes (3,1%) no grupo placebo.

Comparação entre alpelisib mais fulvestrant vs fulvestrant mais inibidores das cinases dependentes das ciclinas

A evidência submetida relativa às comparações entre alpelalisib mais fulvestrant e fulvestrant mais palbociclib, fulvestrant mais ribociclib, e fulvestrant mais abemaciclib foi considerada não informativa para a tomada de decisão devido às suas graves limitações.

Comparação entre alpelisib mais fulvestrant vs quimioterapia

A evidência submetida relativa às comparações entre alpelalisib mais fulvestrant e quimioterapia (exemestano, everolimus, capecitabina) foi considerada não informativa para a tomada de decisão devido às suas graves limitações.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para a medida de resultado qualidade de vida, como moderada para a medida de resultado mortalidade relacionada com o tratamento, e como alta para todas as outras *medidas de resultado*. A qualidade global da evidência foi classificada como alta. Esta classificação significa elevada certeza de resultados.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício de alpelisib “em associação com fulvestrant no tratamento de mulheres pós-menopáusicas, e de homens, com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR) positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia”. Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de alpelisib numa única população (*doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR) positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia*), em que a intervenção era alpelisib, e os comparadores terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas (palbociclib, ribociclib e abemaciclib) e quimioterapia.

O estudo submetido [estudo CBYL719C2301 (SOLAR-1)], para suportar o benefício adicional de alpelisib mais fulvestrant em relação a fulvestrant em monoterapia, trata-se de um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 198 centros de 34 países (Portugal não incluído), que incluiu 572 doentes com cancro da mama, recetores hormonais positivos (RH-positivo), HER2 negativos, que tinham recebido terapêutica endócrina prévia, e que foram aleatorizados, numa relação de 1:1,

para receberem alpelisib na dose de 300 mg por dia mais fulvestrant no dia 15 e a cada 28 dias ou placebo mais fulvestrant 500 mg, e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Os doentes foram incluídos em duas coortes em função do estado de mutação PIK3CA (com e sem mutação). Apenas a coorte com mutação PIK3CA é relevante para a presente avaliação.

O estudo mostrou que o alpelisib esteve associado a melhor sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global, sem diferença em relação a sobrevivência global ou qualidade de vida, e apresentando maior toxicidade. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 11,0 meses (IC95% 7,5 a 14,5) no grupo alpelisib, e de 5,7 meses (IC95% 3,7 a 7,4) no grupo placebo, uma diferença de 5,3 meses. Observaram-se eventos PFS em 103/169 doentes (60,9%) no grupo alpelisib, e em 129/172 doentes (75,0%) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,65 (IC95% 0,50 a 0,85; p unilateral= 0,00065). Observou-se uma taxa global de resposta em 26,6% (IC95% 20,1 a 34,0) no grupo alpelisib, e em 12,8% (IC95% 8,2 a 18,7) no grupo placebo (p nominal = 0,0006). A mediana de sobrevivência global era 39,3 meses (IC95% 34,1 a 44,9) no grupo alpelisib, e de 31,4 meses (IC95% 26,8 a 41,3) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,86 (IC95% 0,64 a 1,15; p unilateral= 0,15). Foram utilizados vários instrumentos de avaliação da qualidade de vida como medidas de resultado secundárias (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L). Contudo, estas análises não foram ajustadas para multiplicidade, as taxas de resposta ao longo do estudo são relativamente baixas, e o *effect size* utilizado (tempo até uma deterioração de 10%) não era o efeito primário definido (variação em relação ao basal), pelo que estes resultados foram considerados não informativos para a tomada de decisão. Em relação a toxicidade, observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento em 93,0% no grupo alpelisib, e em 63,1% no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 22,5% no grupo alpelisib, e em 1,7% no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 em 65,5% no grupo alpelisib, e em 11,1% no grupo placebo. Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 25% no grupo alpelisib, e 4,2% no grupo placebo.

De salientar, que uma proporção maior de doentes incluídos no braço placebo, em relação ao braço alpelisib, poderiam apresentar doença mais grave. O tempo mediano desde o diagnóstico inicial até à primeira progressão/recorrência foi 56,6 meses no grupo alpelisib, e de 50,7 meses no grupo placebo. Apresentavam metástases ósseas 77,5% no grupo alpelisib, e 70,3% no grupo placebo. Apresentavam

metástases viscerais 33,7% no grupo alpelisib, e 39,5% no grupo placebo. Apresentavam metástases ganglionares 33,1% no grupo alpelisib, e 37,8% no grupo placebo. Apresentavam 3 ou 4 locais metastáticos, 25,4% dos doentes no grupo alpelisib, e 30,2% no grupo placebo.

Foi apresentada uma revisão sistemática para comparar de forma indireta alpelisib mais fulvestrant com terapêutica endócrina ± inibidores das cinases dependentes das ciclinas (palbociclib, ribociclib e abemaciclib) e com quimioterapia. Contudo, a evidência submetida foi considerada não informativa para a tomada de decisão devido às suas graves limitações.

A população com mutação PIK3CA incluída no estudo SOLAR-1 foi dividida em duas sub-populações: população em tratamento de primeira linha (alpelisib n=68), e em tratamento de segunda linha (alpelisib n= 79). Este facto reduziu marcadamente o tamanho da amostra do estudo de alpelisib. Na população de primeira linha foram identificados 4 estudos: um estudo comparando alpelisib mais fulvestrant com fulvestrant (SOLAR-1), um estudo comparando palbociclib mais fulvestrant com fulvestrant (PALOMA-3), um estudo comparando abemaciclib mais fulvestrant com fulvestrant (MONARCH-2), e um estudo comparando ribociclib mais fulvestrant co fulvestrant (MONALEESA-3), estes estudos formavam uma rede de evidência em estrela. Contudo, nenhum dos estudos comparadores reportava resultados de sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão no sub-grupo de doentes com cancro da mama, com recetores hormonais positivos, HER negativo, com mutação PIK3CA, com recorrência ≤ 12 meses após terapêutica hormonal adjuvante, e que não receberam terapêutica hormonal para doença avançada. Assim, e em relação à população de primeira linha, as populações incluídas nos estudos comparadores não coincidem com a população de interesse. Na população de segunda linha foram identificados 8 estudos: um estudo comparando alpelisib mais fulvestrant com fulvestrant (SOLAR-1), um estudo comparando palbociclib mais fulvestrant com fulvestrant (PALOMA-3), um estudo comparando abemaciclib mais fulvestrant com fulvestrant (MONARCH-2), um estudo comparando ribociclib mais fulvestrant co fulvestrant (MONALEESA-3), um estudo comparando fulvestrant 250 mg com fulvestrant 500 mg (CONFIRM), um estudo comparando fulvestrant 250 mg com exemestano (SoFEA), um estudo comparando exemestano com everolimus mais exemestano (BOLERO-2), e um estudo comparando everolimus mais exemestano com capecitabina (BOLERO-6). Contudo, também aqui, nenhum dos estudos comparadores reportava

resultados de sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão no sub-grupo de doentes com cancro da mama, com recetores hormonais positivos, HER negativo, com mutação PIK3CA, que progrediram após uma única terapêutica hormonal para doença avançada. Assim, e em relação à população de segunda linha, as populações incluídas nos estudos comparadores também não coincidem com a população de interesse. Por este motivo a evidência submetida para demonstrar o benefício adicional de alpelisib mais fulvestrant em relação a fulvestrant mais inibidores das cinases dependentes das ciclinas (palbociclib, ribociclib e abemaciclib), foi considerada não informativa para a tomada de decisão. Uma vez que as mesmas limitações (população não coincidindo com a população de interesse) se aplicam também à comparação entre alpelisib mais fulvestrant e quimioterapia (exemestano, everolimus, capecitabina), agravado pelo facto de a rede, para ligar alpelisib mais fulvestrant a quimioterapia ter de utilizar um estudo em que a dose de fulvestrant (250 mg) não coincide com a dose aprovada (500 mg), também aqui a evidência submetida foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

Assim, concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional do regime de alpelisib mais fulvestrant em relação a fulvestrant em monoterapia, por não se ter observado diferença entre grupos de tratamento em relação a sobrevivência global e qualidade de vida, estando o regime de alpelisib mais fulvestrant associado a maior toxicidade. Não foi possível comparar alpelisib mais fulvestrant com fulvestrant mais inibidores das cinases dependentes das ciclinas, ou com quimioterapia devido às graves limitações da evidência.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício de alpelisib *“em associação com fulvestrant no tratamento de mulheres pós-menopáusicas, e de homens, com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR) positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia”*.

Concluiu-se que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado do regime alpelisib mais fulvestrant em relação a fulvestrant em monoterapia, fulvestrant mais inibidores das cinases dependentes das ciclinas, ou em relação a quimioterapia.

10. Conclusões

Recomenda-se que regime de alpelisib mais fulvestrant não seja financiado nesta indicação *“alpelisib em associação com fulvestrant no tratamento de mulheres pós-menopáusicas, e de homens, com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR) positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia”*.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Um estudo [CBYL719C2301 (SOLAR-1)], de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 198 centros de 34 países (Portugal não incluído), que incluiu 572 doentes com cancro da mama, recetores hormonais positivos (RH-positivo), HER2 negativos, que tinham recebido terapêutica endócrina prévia, e que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem alpelisib na dose de 300 mg por dia mais fulvestrant 500 mg no dia 15 e a cada 28 dias, ou placebo mais fulvestrant, mostrou que o alpelisib esteve associado a melhor sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global, sem diferença em relação a sobrevivência global ou qualidade de vida, e apresentando maior toxicidade. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 11,0 meses (IC95% 7,5 a 14,5) no grupo alpelisib, e de 5,7 meses (IC95% 3,7 a 7,4) no grupo placebo, uma diferença de 5,3 meses. (razão de riscos de 0,65; IC95% 0,50 a 0,85; p unilaterial= 0,00065). A mediana de sobrevivência global era 39,3 meses (IC95% 34,1 a 44,9) no grupo alpelisib, e de 31,4 meses (IC95% 26,8 a 41,3) no grupo placebo, com uma razão de riscos de 0,86 (IC95% 0,64 a 1,15; p unilaterial= 0,15). Foram utilizados vários instrumentos de avaliação da qualidade

de vida mas estes resultados foram considerados não informativos para a tomada de decisão devido às graves limitações da evidência.

O regime alpelisib mais fulvestrant esteve associado a maior toxicidade que fulvestrant isoladamente. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 22,5% no grupo alpelisib, e em 1,7% no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 em 65,5% no grupo alpelisib, e em 11,1% no grupo placebo. Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 25% no grupo alpelisib, e 4,2% no grupo placebo.

Não foi possível comparar o regime alpelisib mais fulvestrant com fulvestrant mais inibidores das cinases dependentes das ciclinas (palbociclib, ribociclib, abemaciclib), ou com quimioterapia, por a evidência submetida ter sido considerada não informativa para a tomada de decisão.

11. Referências bibliográficas

1. André F et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929-19
2. Andre F et al. ESMO virtual congress 2020. Overall survival results from SOLAR-1, a phase 3 study of alpelisib + fulvestrant for HR+, HER2- advanced breast cancer.
3. Supplementary appendix to: André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:1929-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.
4. Technical Report. Indirect treatment comparison of progression-free and overall survival for alpelisib plus fulvestrant versus other treatments for men and postmenopausal women with PIK3CA mutant, HR+/HER2- advanced breast cancer which progressed after prior aromatase inhibitor treatment. September 2020. Version 3.0. [documento confidencial, não publicado]