

MONOGRAFIA
SINTESI

Medicinale KISQALI® (ribociclib)

Carcinoma Mammario

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

SINTESI DELLE EVIDENZE

Kisqali in combinazione con un inibitore dell'aromatasi è indicato come terapia iniziale a base endocrina per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2).

Al farmaco è stato riconosciuto il requisito dell'innovazione terapeutica condizionata a 18 mesi con delibera dell'AIFA pubblicata l'8 settembre 2018.

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Lo studio MONALEESA 2 (Hortobagyi, 2016 e 2018), randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo, ha valutato l'uso di ribociclib in associazione con letrozolo in pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario HR positivo (HR+), HER 2 negativo (HER2-) non sottoposte a precedenti terapie per la malattia in stadio avanzato.

Sono state arruolate 668 donne in postmenopausa con carcinoma mammario HR+, HER2- non sottoposte a precedenti terapie per la malattia in stadio avanzato, randomizzate 1:1 al braccio di ribociclib più letrozolo (334 pz) vs braccio di placebo più letrozolo (334 pz) fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile, morte o altre motivazioni responsabili dell'interruzione.

I risultati di efficacia a 18 mesi hanno mostrato un tasso di PFS del 63% (95%CI 54.6-70.3) nel gruppo trattato con ribociclib più letrozolo e del 42.2% (95%CI 34.8-49.5) nel gruppo placebo più letrozolo con un HR=0,56 (95% CI: 0,43-0,72, log-rank test $p=3.29 \times 10^{-6}$). Un aggiornamento delle analisi del trial è stato pubblicato nel 2018 (Annals of Oncology) a una durata mediana del follow up di 26.4 mesi. Queste analisi hanno confermato il beneficio della terapia con ribociclib sulla PFS: 25,3 mesi (95% CI: 23,0; 30,3) per le pazienti trattate con ribociclib più letrozolo vs 16,0 mesi (95% CI: 13,4; 18,2) per le pazienti trattate con placebo più letrozolo (HR=0,568; 95% CI 0,457-0,704; $p<0.001$).

I dati sulla OS rimangono immaturi, con 50 decessi nel gruppo ribociclib vs 66 nel gruppo placebo (HR=0,746, 95%CI 0,517-1.078).

Gli eventi avversi più comuni di grado 3 o 4 sono neutropenia (62% nel gruppo ribociclib vs 1.2% nel gruppo placebo) e leucopenia (21,3% vs 0,9%); i tassi di interruzione a causa di eventi avversi sono stati del 7,5% e del 2,1%, rispettivamente. Un prolungamento >60 msec dalla linea di base nell'intervallo QTcF si è verificato in 10 pazienti (3,0%) nel braccio ribociclib e in un paziente (0,3%) nel braccio placebo. Complessivamente, 192 pazienti (57,5%) nel gruppo ribociclib hanno avuto una riduzione della dose (182 pz, 54,5% per eventi avversi) vs 26 (7,9%) nel braccio placebo più letrozolo (14 pz, 4,2% per eventi avversi).

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA

Le principali agenzie autorizzative che approvano l'uso di ribociclib per l'indicazione descritta sono:

NICE (Dicembre 2017): Ribociclib, in associazione con un inibitore dell'aromatasi, è raccomandato come opzione di trattamento a base endocrina iniziale, per il tumore della mammella, localmente avanzato o metastatico, HR+ e HER2-. Ribociclib è raccomandato solo se l'azienda lo eroga con lo sconto concordato nel PAS.

SMC (Marzo 2018): Ribociclib è accettato per essere utilizzato nel NHS Scotland. Questa raccomandazione tiene in considerazione il beneficio del PAS che migliora la costo-efficacia di ribociclib e quindi è da considerarsi valida in funzione della permanenza del PAS o di un prezzo di listino equivalente o inferiore.

pERC (Aprile 2018): raccomanda il rimborso di Ribociclib in associazione con un inibitore dell'aromatasi, come opzione di trattamento, per il tumore della mammella, localmente avanzato o metastatico, HR+ e HER2- in donne in post-menopausa che non hanno ricevuto un precedente trattamento sistemico per la patologia avanzata, solo se sono soddisfatte le seguenti condizioni: i) miglioramento della costo-efficacia a

livelli di accettabilità; ii) esecuzione di una valutazione della fattibilità (budget impact). Al prezzo di sottomissione ribociclib più letrozolo non è costo-efficace rispetto alla monoterapia.

Viene espresso parere negativo/non definitivo dalle seguenti agenzie:

NCPE (Agosto 2018): raccomanda di non rimborsare Ribociclib a meno che venga migliorata la costo-efficacia rispetto ai trattamenti esistenti.

IQWiG (Febbraio 2018): per la mancanza di risultati sulla OS e il significativo maggior rischio di eventi avversi severi (grado 3 o 4), la valutazione conclusiva è di un minor beneficio di ribociclib più letrozolo rispetto al letrozolo in monoterapia.

HAS (Gennaio 2018): sulla base delle evidenze di una superiorità di ribociclib in associazione a letrozolo rispetto a letrozolo in monoterapia in termini di PFS, dell'assenza di evidenze di vantaggio in termini di sopravvivenza globale, dell'incremento di tossicità in particolare di eventi avversi di grado ≥ 3 e di una più marcata tossicità epatobiliare e cardiotossicità, la commissione ritiene che l'aggiunta di KISQALI non determina un miglioramento del beneficio clinico (ASMR V) rispetto al letrozolo in monoterapia per le pazienti in trattamento di prima linea con tumore della mammella metastatico, HR+ e HER2-, in post-menopausa. Tenendo conto di tali conclusioni, la Commissione intende riesaminare KISQALI.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con Ribociclib in associazione a Letrozolo per singolo paziente affetto da carcinoma mammario è di circa € 25.000,00, assumendo una durata mediana di trattamento di un anno.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di Ribociclib in associazione a letrozolo, si stima in Regione un totale massimo di circa 220 pazienti l'anno; con un costo totale di circa €5.5 mln.

Pertanto l'impatto sul budget regionale rispetto a Palbociclib, nel primo anno di trattamento, è di - €332.376,00

*I dati dei costi si riferiscono a febbraio 2019 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base dei dati disponibili, tenuto conto sia dell'efficacia, sia dell'aumento della tossicità e dell'elevato costo, si propone l'utilizzo di ribociclib per le pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico HR+ e HER2- in postmenopausa tenendo conto delle seguenti indicazioni:

- attenta selezione delle pazienti coerente con i criteri di inclusione ed esclusione dei trials
- particolare attenzione alla presenza di problemi cardiologici e malattia epatica;
- monitoraggio cardiologico ogni 15 gg con ECG per valutazione del QT lungo, almeno durante il primo mese di somministrazione;
- valutazione di una possibile riduzione della dose per ridurre la tossicità (con conseguente riduzione del costo della terapia).