

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 01-05 dicembre 2025

Medicinale: KISQALI (ribociclib)

Indicazione autorizzata/Nuova indicazione autorizzata: Kisqali in associazione a un inibitore dell'aromatasi è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con cancro della mammella in fase iniziale positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore di tipo 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), ad alto rischio di recidiva. In donne in pre o perimenopausa, o in uomini, l'inibitore dell'aromatasi deve essere associato ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: Kisqali in associazione a un inibitore dell'aromatasi è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con cancro della mammella in fase iniziale positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore di tipo 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), ad alto rischio di recidiva, con positività linfonodale. In donne in pre o perimenopausa, o in uomini, l'inibitore dell'aromatasi deve essere associato ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)

Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	☒
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐
Commento: <i>L'opzione di trattamento corrente per l'Early Breast Cancer (eBC) prevede la chirurgia con o senza terapia neoadiuvante seguita da un trattamento adiuvante specifico in base al rischio di recidiva del paziente e all'espressione di HR e di HER2. Ad oggi, le opzioni di trattamento adiuvante farmacologico possono includere la sola terapia endocrina o abemaciclib in aggiunta, per un sottogruppo di pazienti.</i> <i>La terapia endocrina adiuvante rappresenta da diversi anni lo standard di cura per la prevenzione delle recidive</i>		

nel setting eBC. Nonostante diverse innovazioni, quali il passaggio da tamoxifene a inibitore dell'aromatasi, l'estensione oltre i 5 anni e l'aggiunta della soppressione ovarica in premenopausa, il rischio di recidiva di carcinoma mammario persiste e tutti i pazienti con eBC HR+/HER2- rimangono a rischio di sviluppare una malattia metastatica.

Per la sottopopolazione di pazienti ad alto rischio con interessamento linfonodale esteso o, se ridotto, con fattori di rischio addizionali, oggi è disponibile abemaciclib, che ha dimostrato un'efficacia in termini di DFS rispetto alla monoterapia ormonale

Pertanto, poiché le alternative terapeutiche per la specifica indicazione hanno un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	☐
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☒
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☐

Commento:

Lo studio registrativo di ribociclib in questa indicazione è lo studio NATALEE, trial di fase III, multicentrico, randomizzato, open-label disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di ribociclib + ET come terapia adiuvante in donne e uomini con eBC HR+/HER2-. I pazienti sono stati assegnati a uno dei due bracci di trattamento in rapporto 1:1. La randomizzazione è stata stratificata sulla base di: -stadio anatomico (II vs III); • status menopausale (uomini e donne in premenopausa vs donne in post-menopausa); • precedente chemioterapia adiuvante o neoadiuvante (sì o no); • localizzazione geografica (Nord America/Europa occidentale/Oceania vs resto del mondo. L'Endpoint primario era la Sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS), gli Endpoint secondari erano Sopravvivenza libera da malattia a distanza (DDFS), Sopravvivenza libera da recidiva (RFS), Sopravvivenza globale (OS), Valutare i risultati riportati dai pazienti in termini di qualità di vita, Sicurezza e tollerabilità, Da gennaio 2019 ad aprile 2021, 5.101 pazienti sono stati randomizzati al braccio ribociclib + ET (n = 2.549) o al braccio ET (2.552) e sono stati pertanto inclusi nel Full Analysis Set – FAS (popolazione intent to-treat) per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia. L'analisi finale per l'iDFS è stata condotta al cut-off del 21 luglio 2023 dopo che erano stati registrati 509 eventi

iDFS. A questo cut-off nel braccio ribociclib + ET 1.914 (75,1%) pazienti erano ancora in trattamento con un NSAI, 538 (20,7%) erano ancora in trattamento con ribociclib e 1.091 (42,8%) pazienti avevano completato i 3 anni di trattamento con ribociclib. Il follow-up mediano è stato di 33,3 mesi. Un evento iDFS si è verificato in 226 (8,9%) pazienti nel braccio ribociclib + ET e 283 (11,1%) pazienti nel braccio ET, con una riduzione del rischio di iDFS del 25,1% (Hr: 0,75; IC 95%: 0,63-0,89, p nominale a una coda = 0,0006). Il tasso di iDFS a 3 anni era pari al 90,7% nel braccio ribociclib + ET e all'87,6% nel braccio ET con un beneficio assoluto in favore di ribociclib + ET del 3,1%. Una analisi esploratoria non pre-pianificata è stata condotta al cut-off del 29 aprile 2024 dopo 603 eventi iDFS. Il follow up mediano a questa analisi è stato di 44,2 mesi. L'analisi ha confermato il vantaggio in termini di efficacia della combinazione di ribociclib + ET rispetto a sola ET (Hr: 0,715; IC 95%: 0.609 0.840, p nominale a una coda = 0,0001), con un beneficio assoluto nella iDFS a 4 anni del 4,9%.

Al cut-off del 21 luglio 2023 la riduzione del rischio di DDFS con ribociclib + ET rispetto a ET era del 25,1% (Hr: 0,75; IC 95%: 0,62-0,90), mentre il beneficio netto a 3 anni a favore di ribociclib era pari al 2,7%. Al cut-off del 29 aprile 2024 dopo un follow up mediano di 44,2 mesi, il 9,4% dei pazienti nel braccio ribociclib + ET avevano riportato un evento DDFS, rispetto all'12,2% dei pazienti nel braccio ET (Hr: 0,715; IC 95%: 0.604-0.847; p value nominale a una coda = 0,0001) con un beneficio netto a 4 anni a favore di ribociclib pari al 4,7%. Al cut-off del 29 aprile 2024 dopo un follow up mediano di 44,3 mesi, i dati OS restavano immaturi con 105 (4,1%) decessi nel braccio ribociclib e 121 (4,7%) decessi nel braccio ET (Hr: 0,827; IC 95%: 0,636-1,074). Non si sono mostrate differenze in termini di qualità di vita. Il profilo di sicurezza è risultato peggiorativo rispetto alla monoterapia ormonale, con neutropenia, aumento del QT e aumento delle transaminasi.

Considerando la sottopopolazione ammessa alla rimborsabilità, ribociclib, con i limiti dei confronti indiretti, non sembrerebbe apportare alcun vantaggio rispetto ad abemaciclib in termini di efficacia con un diverso profilo di tossicità, pertanto il vantaggio terapeutico aggiunto risulta essere assente.

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	☐
Bassa	☒	Molto bassa	☐
<i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato con 1 criterio di downgrading per imprecisione (immaturità dei dati) e 1 criterio di downgrading per potenziale distorsione (natura open-label dello studio).</i>			
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA' <i>Non si può riconoscere l'innovatività a KISQALI in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del vantaggio terapeutico aggiunto assente e della qualità delle prove bassa.</i>			

Domanda: ribociclib rispetto a placebo per pazienti con tumore alla mammella in fase iniziale HR+/HER- ad alto rischio di recidiva

Setting: trattamento adiuvante in associazione con inibitore dell'aromatasi in donne pre/post menopausa o uomini indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale con stadio anatomico II o III

Bibliografia: Slamon, D, et al. "Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer." New England Journal of Medicine 390.12 (2024): 1080-1091, EPAR-EMA

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità dell'evidenza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ribociclib	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival (OS) (Follow-up mediano: 44.2 mesi; Analisi ITT; Stimatore Kaplan-Meier)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	105/2549 (4.1%)	121/2552 (4.7%)	HR 0.827 (0.636 a 1.074) <i>p</i> =0.0761	8 in meno per 1.000 (da 17 meno a più 3)	 MODERATA	CRITICO
Invasive Disease Free Survival (iDFS) (Follow-up mediano: 44.2 mesi; Analisi ITT; Stimatore Kaplan-Meier)												
1	studi randomizzati	Serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	263/2549=10.3%	340/2552=13.3%	HR 0.715 (0.609 a 0.840) <i>p</i> <0.0001	36 in meno per 1.000 (da 50 meno a 20 meno)	 BASSA	CRITICO
Distant Disease Free Survival (DDFS) (Follow-up mediano: 44.2 mesi; Analisi ITT; Stimatore Kaplan-Meier)												
1	studi randomizzati	Serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	240/2549=9.4%	311/2552=12.2%	HR 0.715 (0.604 a 0.847) <i>p</i> <0.0001	33 in meno per 1.000 (da 46 meno a 18 meno)	 BASSA	CRITICO

^a Si applica un downgrading per l'imprecisione per l'immatunità dei dati

^b Si applica un downgrading per la natura open label dello studio

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio