

NOTA TÉCNICA Nº 937/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Barretos – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5000473-23.2022.4.03.6138
- 1.4. Data da Solicitação: **10/05/2022**
- 1.5. Data da Resposta: **17/05/2022**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 21/07/1967 – 54 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: Barretos/SP
- 2.4. Histórico da doença: Carcinoma de mama metastático – CID C50.9

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?

Existem estudos para o uso da medicação pleiteada no tratamento do câncer de mama do tipo apresentado pela paciente em tela. Há descrição do tipo de câncer e menção a ser considerado metastático, mas não são apresentados dados objetivos. O esquema terapêutico proposto foi avaliado pela CONITEC em 2021. Em comparação com os medicamentos disponíveis no SUS (anastrozol, letrozol, fulvestranto e tamoxifeno), em primeira ou segunda linha e pós menopausa abemaciclibe associado ao anastrozol possibilita o incremento de 0,94 QALY (*Quality-adjusted life year*, anos de vida ajustados pela qualidade de vida) e um custo adicional de R\$ 153.072,68 (*Incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) = R\$ 162.843,28). Os estudos clínicos encontraram aumento da

sobrevida global de 30,3 (Anastrozol ou letrozol) para 56 meses (anastrozol com abemaciclibe).

Pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol apresentaram sobrevida global de 56 meses; com anastrozol ou letrozol foi de 30,3 meses; com abemaciclibe associado a fulvestranto foi de 38,5 meses; e com fulvestranto foi de 7,5 meses. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol, o qual apresentou sobrevida global (SG) média superior de 25,7 meses (intervalo de confiança (IC) 95%: 14,98 – 36,42) quando comparado ao anastrozol ou letrozol. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com abemaciclibe associado a fulvestranto, com SG média superior de 31 meses (IC95%: 19,83 – 42,17) quando comparado ao fulvestranto

Pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol apresentaram uma sobrevida livre de progressão da doença (tempo até haver aparecimento de novas metástases ou crescimento do tumor) de 28,18 meses e com anastrozol ou letrozol foi 14,73 meses. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol, o qual apresentou sobrevida livre de progressão de doença média superior de 13,45 meses (IC95%: 10,03 – 16,87).

A conclusão final da CONITEC foi de que há evidência de eficácia superior, porém a incorporação do esquema terapêutico não é sustentável no SUS.

2. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

O uso do abemaciclibe promove o aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Com relação aos dados de sobrevida global não foi possível compará-los devido a alguns estudos possuírem dados imaturos para este tipo de análise, no entanto, com base nos estudos disponíveis sugere-

se que haja aumento deste desfecho devido ao aumento observado na sobrevida livre de progressão.

Houve maior probabilidade de eventos adversos com o uso do abemaciclibe.

3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Como descrito acima, há possibilidade de crescimento do tumor ou aparecimento de novas metástases em menor período de tempo (com o tratamento padrão testado, essa progressão acontece em cerca de 14,7 meses e com o tratamento pretendido ela ocorre em 28 meses).

4. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?

Indicações presentes na bula da ANVISA do medicamento: VERZENIOS® é indicado em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal positivo (HR positivo) e receptor do fator de crescimento humano epidérmico 2 negativo (HER2 negativo): em combinação com inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial; em combinação com fulvestranto para terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina; como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

VERZENIOS® é indicado em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal positivo (HR+), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-) e linfonodo positivo.

5. Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar. Em caso positivo, até que idade é mais recomendada sua aplicação?

Não há essa correlação nos estudos. Não está recomendado ajuste de dose para pessoas de maior idade

6. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.

O Abemaciclibe está associado a um potencial emético moderado ou alto; antieméticos podem ser necessários para prevenir náuseas e vômitos, bem como pode ocorrer diarreia. Mulheres ou homens na pré/perimenopausa que estejam recebendo um inibidor de aromatase também devem receber um agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas. 69% dos pacientes que recebem esta medicação desenvolvem anemia, 88% redução dos glóbulos brancos.

O risco de ocorrência de efeitos adversos é maior nos pacientes que recebem abemaciclibe, com risco relativo de RR: 1,842 (IC95%: 1,185 – 2,864) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao letrozol ou anastrozol; abemaciclibe associado ao anastrozol possui um RR maior (RR: 1,648; IC95%: 1,209 – 2,246) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao letrozol ou anastrozol. Ou seja, os eventos adversos ocorrem em frequência superior às medicações disponíveis no SUS.

7. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da autora?

A situação foi estudada, mas a medicação não consta do PCDT da doença

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

ABEMACICLIBE 150mg

4.2. Princípio Ativo: ABEMACICLIBE

4.3. Registro na ANVISA: 1126001990069

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: tamoxifeno, inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), análogos do LHRH e fulvestranto, quimioterapia com docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: ABEMACLIBE

4.7.2. Laboratório: ELI LILLY DO BRASIL LTDA

4.7.3. Marca comercial: VERZENIOS

4.7.3. Apresentação: 150 MG COM REV CT BL AL AL X 60

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 15.564,50

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 26.426,30

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 1 comp 2xdia

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED.

Referência maio de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer entre as mulheres no mundo e no Brasil, correspondendo a cerca de 25% dos casos novos de câncer a cada ano. No Brasil, o câncer de mama é o tipo mais comum de câncer entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 25% dos casos novos a cada ano. Estima-se que no período de 2020 a 2022 a incidência de câncer de mama seja de aproximadamente 66.280 casos para cada ano. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres. O câncer de mama é mais frequente em mulheres mais velhas e menos de 5% dos casos são diagnosticados em mulheres abaixo dos 35 anos. O câncer de mama, em geral, pode ser dividido em três subgrupos biológicos,

cada um dos quais tem uma influência direta nas escolhas de tratamento: aqueles que expressam o receptor de estrogênio (ER); aqueles que expressam o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); e aqueles que não expressam nenhum destes, nem o receptor de progesterona (triplo-negativo). A Lei Nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, determina o prazo máximo de 60 dias após o diagnóstico câncer para início do tratamento. Desta forma, o paciente com neoplasia maligna receberá do Sistema Único de Saúde (SUS) diagnosticado com câncer tem o direito de se submeter ao primeiro tratamento no prazo de até 60 dias e nos casos em que a principal hipótese diagnóstica seja a de neoplasia maligna, os exames necessários à elucidação devem ser realizados no prazo máximo de 30 (trinta) dias. O prazo para início do tratamento é contado a partir da data em que for firmado o diagnóstico em laudo patológico ou em período menor, conforme a necessidade terapêutica do caso registrada em prontuário. A Portaria Nº 5, de 18 de abril de 2019 que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama estabelece como tratamentos medicamentosos anastrozol, letrozol, exemestano, fulvestranto, tamoxifeno e trastuzumabe.

Em relação ao prognóstico do câncer de mama, os principais fatores preditivos considerados atualmente são os receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) e o oncogene HER2. Esses parâmetros, analisados em conjunto, possibilitaram a classificação dos tumores de mama em subtipos, tais como: luminais A e B, triplo-negativo, basal-like, e HER2 superexpresso. Analisando os possíveis fenótipos, segundo a classificação mais consensual na prática oncológica atual, os tumores da mama podem ser classificados como: luminal A (RE+, RP+, HER2-); luminal B-HER2 negativo (RE+ e/ou RP+, HER2-); luminal B-HER2 positivo (RE+ e/ou RP+, HER2+); triplo negativo (RE-, RP-, HER2-); e HER2 superexpresso (RE-, RP-, HER2+). A denominação luminal é advinda da similaridade que as células neoplásicas possuem com as células mamárias normais, que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos, as chamadas células luminais. Dentre a classificação exposta, os tumores luminais são os mais frequentes, representando 45 a 60% dos tumores de mama e apresentam o melhor prognóstico. São tumores bem diferenciados, existindo dois subtipos de tumor luminal: A e B. O grupo de tumores luminais

B apresenta o mesmo padrão de RE e RP dos tumores luminais A, mas pode ter o valor de KI-67 mais alto e expressar ou não o HER2. Histologicamente, os tumores subtipo luminal B, em relação ao subtipo luminal A, se apresentam menos diferenciados, com maior índice proliferativo e, conseqüentemente, exibem pior resposta à terapia.

Do relatório da CONITEC (Brasil, 2021): Os dados da meta-análise em rede realizada demonstram que a sobrevida livre de progressão em pacientes em pós-menopausa e em primeira linha de tratamento: o abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 13,450 (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 10,028 – 16,872) meses quando comparado ao letrozol. A sobrevida livre de progressão em pacientes em pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado ao fulvestranto possui uma diferença média superior de 7,100 (IC 95%: 4,097 – 10,103) meses quando comparado ao 13 abemaciclibe associado ao fulvestranto.

A taxa de resposta objetiva em pacientes pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado fulvestranto possui um RR maior (RR: 2,181; IC95%: 1,576 – 3,017) de apresentar resposta objetiva comparado ao fulvestranto.

A taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,095; IC95%: 1,005 – 1,192) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado fulvestranto.

Sobrevida livre de progressão em pacientes em pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 11,530 (IC 95%: 2,713 – 20,347) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 8,27 (IC 95%: 2,810 – 13,730) meses quando ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 17,41 (IC 95%: 12,908 – 21,912) meses quando comparado ao fulvestranto; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 9,71 (IC 95%: 4,011 – 15,409) meses quando comparado ribociclibe associado

ao fulvestranto; anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 9,14 (IC 95%: 5,029 – 13,251) meses quando comparado ao fulvestranto.

A taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes pós-menopausa e em primeira ou segunda linha: abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um RR maior (RR: 1,308; IC95%: 1,090 – 1,569) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; Abemaciclibe associado a fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,114; IC95%: 1,003 – 1,238) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,322; IC95%: 1,098 – 1,592) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; Abemaciclibe possui um RR maior (RR: 1,842; IC95%: 1,185 – 2,864) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao letrozol ou anastrozol; abemaciclibe associado ao anastrozol possui um RR maior (RR: 1,648; IC95%: 1,209 – 2,246) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao letrozol ou anastrozol.

O procedimento cirúrgico, atualmente, é o principal tratamento para casos inicial de câncer de mama. O tipo mais comum de procedimento é a mastectomia radical modificada, que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento axilar, normalmente nos níveis I, II e III. Há evidências que não há diferença na ordem de administração da quimioterapia em relação ao tratamento cirúrgico, podendo ser administrado antes ou após, no caso de doença inicialmente operável. O tratamento prévio sistêmico geralmente é realizado nos casos em que a intervenção cirúrgica não é possível (estágios avançados) ou não está indicada (carcinoma inflamatório) ou em casos em que se deseja cirurgia conservadora da mama.

Pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol apresentaram SG de 56 meses; com anastrozol ou letrozol foi de 30,3 meses; com abemaciclibe associado a fulvestranto foi de 38,5 meses; e com fulvestranto foi de 7,5 meses. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol, o qual apresentou SG média superior de 25,7 meses (IC95%: 14,98 – 36,42) quando comparado ao anastrozol ou letrozol. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, 43

favorecendo o grupo que realizou tratamento com abemaciclibe associado a fulvestranto, com SG média superior de 31 meses (IC95%: 19,83 – 42,17) quando comparado ao fulvestranto.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O uso do abemaciclibe, succinato de ribociclibe ou palbociclibe promovem o aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Com relação aos dados de sobrevida global não foi possível compará-los devido a alguns estudos possuírem dados imaturos para este tipo de análise, no entanto, com base nos estudos disponíveis sugere-se que haja aumento deste desfecho devido ao aumento observado na sobrevida livre de progressão.

Houve maior probabilidade de eventos adversos com o uso do abemaciclibe.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Nos documentos fornecidos, há descrição do tipo de câncer e menção a ser considerado metastático, mas não são apresentados dados objetivos, nem citadas onde estão as metástases. Entende-se que a presente proposta será a primeira tentativa de tratamento para a paciente.

O medicamento foi estudado para a situação clínica proposta, com evidência de benefícios principalmente relacionados à sobrevida livre de progressão de doença (ou seja, tempo até a doença oncológica começar a se descontrolar) e duvidosos em relação à sobrevida global. Esta falta de clareza na literatura, associada aos altos custos do tratamento levaram à opção de sua não incorporação no SUS.

Mostra-se imperativo esclarecer a dinâmica do tratamento oncológico. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme

protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento da neoplasia. A partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Não foi incorporada aos documentos enviados a negativa do plano de saúde, somente os relatórios médicos solicitando o medicamento. Caso esta solicitação tenha sido enviada para que a Secretaria de saúde forneça o medicamento, sugere-se que a equipe de saúde que acompanha a paciente a encaminhe para um centro de tratamento do SUS. Esses centros possuem políticas próprias de financiamento do tratamento oncológico

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

(x) SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. Relatório de recomendação. Brasília, 2021. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_CA_Mama_CP_77_2021.pdf [consultado em 16/05/2022]

- Carmo PO, Leite IC, Guerra MR. Sobrevida de mulheres com câncer de mama subtipo luminal assistidas em Juiz de Fora, MG. Rev Bras Mastologia. 2016;26(3):118-25

-Zhang QY, Sun T, Yin YM, Li HP, Yan M, Tong ZS, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. Ther Adv Med Oncol. 2020; 12:1758835920963925

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP