

Nota Técnica 1536

Data de criação: 02/01/2020 10:34:02

Data de conclusão: 02/01/2020 10:34:02

Paciente

Idade:

64 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Cristal/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

4ª VF de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia de mama

CID:

C50.9 - Neoplasia maligna da mama, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Anatomopatológico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Palbociclib

Via de administração:

via oral

Posologia:

Palbociclib (Ibrance) 125 mg uma vez por dia por três semanas e pausa de uma semana. A dose foi reduzida para 100 mg no dia 15/10/2019, devido a neutropenia grau 4 com a dose de

125 mg.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Palbociclib

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Sim, hormonioterapia e quimioterapia citotóxica (1). Além disso, a paciente pode usar o fulvestranto em monoterapia (segundo os autos do processo este medicamento a paciente vem recebendo do seu plano de saúde).

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

Não há.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Palbociclib

Laboratório:

Laboratórios Pfizer Ltda

Marca Comercial:

Ibrance®

Apresentação:

75, 100 e 125 mg

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

17.382,94

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Palbociclib

Dose Diária Recomendada:

125 mg

Preço Máximo de Venda ao Governo:

17.382,94

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

Tabela da CMED no site da ANVISA em 17/12/2019

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Palbociclib

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A eficácia do palbociclib em associação com fulvestranto (esquema terapêutico proposto para a paciente), foi avaliada no ensaio clínico randomizado PALOMA-3. Neste estudo, 521 mulheres com câncer de mama metastático que progrediu durante o uso de um medicamento hormonal foram randomizadas para palbociclib associado a fulvestranto ou placebo e o fulvestranto. O grupo intervenção apresentou uma sobrevida livre de progressão (desfecho primário) 9,2 meses vs. 3,8 meses para o grupo placebo (HR 0,42 IC95% 0,32 a 0,56 P<0,001) (3). Um segundo artigo sobre este mesmo estudo foi publicado, descrevendo uma análise (definida a priori) com o desfecho sobrevida global (um desfecho secundário do estudo). Após um seguimento médio de 3,7 anos, a taxa de mortalidade foi de 58% no grupo palbociclib vs. 62% no grupo placebo (HR 0,81 IC95% 0,64 a 1,03 P=0,09) (4). A média de sobrevida foi de 34,9 meses no grupo palbociclib vs. 28 meses no grupo placebo (uma diferença de 6,9 meses que não atingiu significância estatística).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O palbociclib é um medicamento para o tratamento do câncer de mama com receptores hormonais positivos e HER2 negativo. É um inibidor seletivo das quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6. Foi o primeiro inibidor de CDK 4/6 a ser aprovado como terapia de câncer.

Ele bloqueia a atividade destas enzimas que desempenham um papel fundamental no controle da forma em como as células crescem e se dividem. Em alguns cânceres, incluindo o câncer de mama, a atividade da CDK 4 e 6 fica aumentada, o que leva as células cancerígenas a se multiplicar incontrolavelmente e o seu bloqueio tem como objetivo retardar o crescimento das células de câncer. Ele só pode ser usado quando as células cancerígenas têm receptores hormonais positivos e quando são HER2 negativas, como o caso da paciente em questão.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

A adição de palbociclib a fulvestranto para tratamento de neoplasia de mama metastática com progressão após tratamento hormonal aumenta a sobrevida livre de doença em cerca de 6 meses, sem alterar a mortalidade global ou o tempo de sobrevida. Em relação à custo-efetividade, não há estudos para a realidade brasileira. No entanto, se considerarmos os estudos previamente descritos para realidades de diferentes países, podemos observar que todos valores da razão incremental de custo-efetividade não foram custo-efetivos, tanto que o medicamento só foi incorporado condicionado a redução de preço.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1 - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Disponível em

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>

2 - Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14:2197.

3 - Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209-19.

4 - Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936.

5 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib in combination with fulvestrant for treating advanced, hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer after endocrine therapy [ID916]. In development [GID-TA10095]. Expected publication date: 15

January 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10095>.

6 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance [TA495]. Published date: 20 December 2017. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>.

7 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Ibrance (with Faslodex) for Advanced or Metastatic Breast Cancer. Disponível em <https://www.cadth.ca/ibrance-faslodex-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>.

8 - Zhang Y, Zeng X, Deng H, Ma F, Peng Y, Yi L, Tan C, Peng L. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Palbociclib as a Second-Line Endocrine Therapy for HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer From the US and Chinese Perspectives. Clin Ther. 2019 Jun;41(6):1175-1185.

NATS/NAT-Jus Responsável:

TelessaúdeRS/UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Justificativa para a prescrição

A parte autora apresenta laudo médico relatando que a paciente é portadora sintomática de carcinoma ductal invasor da mama. Este diagnóstico foi feito em outubro de 2011 sendo a paciente submetida a tratamento cirúrgico seguido de quimioterapia com 4 ciclos de doxorubicina + ciclofosfamida mais 4 ciclos de docetaxel. Em sequência realizou radioterapia adjuvante da mama e iniciou terapia hormonal com anastrozol (um inibidor da aromatase) em 2012. Em 2019 evoluiu com recidiva da neoplasia de mama na forma de metástases a distância (fígado e ossos), confirmada por biópsia. Neste momento foi tratada com novo esquema de quimioterapia com carboplatina + taxol e apresentou boa resposta, porém apresentou toxicidade ao tratamento com neutropenia. Neste momento foi indicado o tratamento com fulvestranto e palbociclib. O primeiro medicamento a paciente vem recebendo do seu plano de saúde (IPERGS) e o segundo está sendo demandado por meio deste processo. Dessa forma, podemos definir que o tratamento em questão deve ser avaliado neste contexto: paciente com neoplasia de mama (positiva para receptores hormonais e negativa para HER-2, vide abaixo), com progressão da doença quando estava em uso de tratamento hormonal e com toxicidade a quimioterapia citotóxica (terceira linha).

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, seja em países em desenvolvimento ou em países desenvolvidos. Para 2016 e 2017, estimou-se que o Brasil terá 57.960 casos novos de câncer da mama, com uma incidência estimada de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres. É considerado um câncer de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente: a sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, na população de países desenvolvidos, tem aumentado, ficando em cerca de 85%. No Brasil a sobrevida aproximada é de 80% (1). No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível.

O tipo histopatológico invasivo mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o carcinoma ductal infiltrante/invasor (CDI) e o segundo mais comum (em 5% a 10% dos casos), o carcinoma lobular infiltrante (CLI). A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-

histoquímica (IHQ). A IHQ descreve a positividade de receptores de estrogênio e de progesterona com percentual de acometimento. Outro aspecto que a IHQ também quantifica a positividade de receptores HER-2 (0/3 cruces, 1/3 cruces, 2/3 cruces ou 3/3 cruces). No caso em tela, trata-se de um carcinoma ductal invasor, com receptores hormonais positivos e HER-2 negativo.

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo.

Mesmo pacientes com doença metastática sem perspectiva de cura conseguem, com o tratamento sistêmico, uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos (2). Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico. Contudo existem conceitos importantes para a seleção da melhor conduta terapêutica de acordo com cada situação. Essa seleção depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a localização da(s) metástases(s), a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonioterapia), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas. Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno, os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), os análogos do LHRH e o fulvestranto. Em pacientes com condições clínicas suficientes, a quimioterapia paliativa pode ser indicada no caso de progressão tumoral na vigência da terapia hormonal (1).

Custo

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total (ano)
Palbociclibe (Ibrance®) 125mg 21 cápsulas	PMVG 18%*	252 cápsulas	R\$ 13.021,15	R\$ 169.274,95
Palbociclibe (Ibrance®) 125mg 21 cápsulas	Orçamento importadora apresentado pela parte autora	de 252 cápsulas	R\$ 17.382,94	R\$ 225.978,22

*Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 18%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15, de 21 de setembro de 2018, o CAP é de 20,16%..

O palbociclib é produzido pela empresa Laboratórios Pfizer Ltda sob o nome comercial Ibrance® na forma farmacêutica de cápsulas de 75, 100 e 125 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 17/12/2019, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de

uma caixa com 21 cápsulas de qualquer uma das dosagens é de R\$ 13.021,15. A paciente necessita de 21 cápsulas a cada 4 semanas (uma caixa), resultando em um valor anual de R\$ 169.274,95.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico ainda não emitiu parecer sobre o uso do palbociclib neste contexto (progressão da doença em uso de terapia hormonal). Este posicionamento está em desenvolvimento, com previsão de publicação em 15/01/2020 (5). Em um contexto diferente (pacientes com doença metastática sem tratamento prévio) o uso do medicamento foi recomendado dentro de uma política de desconto (patient access scheme) (6).

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso do palbociclib, desde que duas condições fossem atendidas: melhora da custo-efetividade e avaliação do impacto financeiro. A razão incremental de custo nos modelos avaliados por essa agência oscilou entre 20 a 40 mil dólares canadenses (aproximadamente 62 a 124 mil reais, câmbio de 17/12/2019) por ano de vida ajustado salvo (7).

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de palbociclib na condição em questão para a realidade brasileira. Um estudo considerando a realidade da China reportou uma razão incremental de custo-efetividade ao redor de 89 mil dólares (aproximadamente 362 mil reais, câmbio de 17/12/2019) por ano de vida ajustado salvo (8).