

Nota Técnica 100041

Data de conclusão: 11/10/2022 13:15:58

Paciente

Idade: 42 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 100041

CID: C50.8 - Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PALBOCICLIBE

Via de administração: VO

Posologia: palbociclibe 125mg, 1 comprimido ao dia, por 21 dias a cada 28 dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PALBOCICLIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não possui

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PALBOCICLIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PALBOCICLIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PALBOCICLIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O palbociclibe é um medicamento para o tratamento do câncer de mama com receptores hormonais positivos e HER2 negativo (5). É um inibidor seletivo das quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6. Ele bloqueia a atividade destas enzimas que desempenham um papel fundamental no controle da forma 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 multiplicarem incontrolavelmente e o seu bloqueio tem como objetivo retardar o crescimento das células do câncer.

A eficácia do palbociclibe em associação com hormonioterapia (esquema terapêutico proposto para a parte autora), foi avaliada no ensaio clínico randomizado PALOMA-3 (6). Neste estudo, foram incluídas 521 mulheres, ECOG 0 e 1, com câncer de mama metastático com progressão durante o uso de medicamento hormonal. As participantes foram randomizadas em dois grupos (2:1): hormonioterapia associada a palbociclibe ou hormonioterapia associada a placebo. O grupo tratado com palbociclibe apresentou maior sobrevida livre de progressão (9,2 vs. 3,8 meses; Hazard Ratio [HR] = 0,42, Intervalo de confiança [IC] 95%: 0,32 a 0,56; $P < 0,001$), assim como maior incidência de eventos adversos moderados a graves. Em especial, neutropenia (62,0%, vs. 0,6%), leucopenia (25,2% vs. 0,6%), anemia (2,6% vs. 1,7%), trombocitopenia (2,3% vs. 0%) e fadiga (2,0% vs. 1,2%). Neutropenia febril foi relatada em 0,6% dos pacientes tratados com palbociclibe e 0,6% dos pacientes tratados com placebo. A taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi de 2,6% com palbociclibe e 1,7% com placebo.

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) (7). Após um seguimento médio de 3,7 anos, a taxa de mortalidade foi de 58% no grupo palbociclibe vs. 62% no grupo placebo (HR=0,81; IC95%=0,64 a 1,03; $P=0,09$). A média de sobrevida global foi de 34,9 meses no grupo palbociclibe vs. 28 meses no grupo placebo (uma diferença de 6,9 meses que não atingiu significância estatística).

O palbociclibe 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 outubro de 2022 e com base nos dados da prescrição foi elaborada a tabela acima.

Para a realidade brasileira, a CONITEC publicou em setembro de 2021 um relatório preliminar de avaliação de incorporação do abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático, com HR+ e HER2-. Neste relatório, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) de todos os fármacos era elevada - a RCEI especificamente do ribociclibe associado ao letrozol como primeira linha de tratamento pós-menopausa foi superior a R\$ 469 mil por QALY ganho. Nesse contexto, na 100ª reunião ordinária da CONITEC, realizada no dia 04 de agosto de 2021, houve decisão de que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação.

Após a consulta pública, o tema foi novamente abordado na 103ª reunião ordinária da CONITEC, realizada em 10 de Novembro de 2021, e nesse momento a decisão foi de recomendação de incorporação (5). Na reunião, foi apresentada nova análise de custo-efetividade, após propostas de redução de preço pelos fabricantes. Nessa análise, para primeira linha de tratamento e pós-menopausa o ribociclibe possibilita o incremento de 1,23

QALY e um custo adicional de R\$ 207.947 (ICER = R\$ 169.213). A decisão final da Conitec foi de incorporar a classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o uso de palbociclibe associado a hormonioterapia nas condições da parte autora. Ou seja, para tratamento de câncer de mama metastático ou localmente avançado, receptor hormonal positivo e HER2 negativo, cuja doença progrediu até 12 meses após a terapia endócrina neoadjuvante ou adjuvante ou após primeira linha de terapia endócrina para doença avançada (8). A razão de custo-efetividade incremental não foi divulgada devido a acordo comercial confidencial.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso do palbociclibe desde que houvesse melhora da relação de custo-efetividade, ou seja, mediante desconto (9). A razão incremental de custo nos modelos avaliados pela agência canadense oscilou entre \$ 20.000 a \$ 40.000/ QALY ganho.

Zhang e colaboradores em estudo de custo efetividade de palbociclibe associado a hormonioterapia para tratamento de câncer de mama metastático, receptor hormonal positivo e HER2 negativo, sob as perspectivas dos Estados Unidos e da China, verificaram uma RCEI de US\$ 88.854 e US\$ 182.779 / QALY, concluindo que a associação não foi custo efetiva com os valores praticados (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida livre de progressão da doença sem impacto na sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: PALBOCICLIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A adição de palbociclibe à hormonioterapia para tratamento de segunda linha de câncer de mama metastático prolonga a sobrevida livre de doença em cerca de 6 meses, ainda sem dados para avaliar impacto em sobrevida global, às custas de aumento de efeitos adversos tais como neutropenia.

Cabe considerar que o fármaco excedeu limiar de disposição a pagar em análises de custo-efetividade conduzidas por países de mais alta renda, sendo somente incorporado após negociação de preço, e que também nas análises conduzidas para a realidade brasileira aferiu-se alto custo para o benefício obtido. No entanto, a agência responsável pela avaliação e incorporação de tecnologias no sistema público brasileiro, CONITEC, após consideração de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, e também de debate público com a sociedade, determinou pela incorporação da terapia.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122p.
2. Bray F, Ferlay J, Pisani, Parkin DM, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta No. 19 de 3 de julho de 2018. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. Brasília, DF. 2018. [acesso em 26 de novembro de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf.
4. Relatório de recomendação CONITEC Nº 678, Novembro de 2021. Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211207_Relatorio_678_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_Carcinoma_Mama_Final.pdf.
5. Laboratórios Pfizer. Ibrance. Bula do Profissional.
6. Turner NC, Ro J, André F, Loi S et al. Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209-19.
7. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-1936.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer [TA169]. [acesso em 26 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta619>.
9. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Ibrance (with Faslodex) for Advanced or Metastatic Breast Cancer [acesso em 26 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/ibrance-faslodex-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>.
10. 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; 41(6):1175-1185.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED9) que descreve ser portadora de câncer de mama (CID 10: C50.8) com doença metastática já tratada com anastrozol e pamidronato, apresentando progressão de doença após esse tratamento. Nessa situação pleiteia tratamento com palbociclibe a ser utilizado em concomitância com letrozol (esta última fornecida pelo SUS).

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo. É considerado um câncer de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento. Os fatores de risco levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, em países desenvolvidos, é de aproximadamente 85%. No Brasil a sobrevida aproximada é de aproximadamente 80% (1) (2).

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário e de possível acometimento axilar, radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e anticorpos monoclonais). Na presença de metástases a doença é considerada incurável e o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, utilizando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia e medicações alvo (3). Além disso, pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber inibidores de osteólise, associado ao tratamento sistêmico. Já para pacientes com câncer de mama triplo-negativo, ou seja, aquelas que não apresentam receptores hormonais ou hiperexpressão de HER2, as opções terapêuticas se restringem à quimioterapia e radioterapia.