

Nota Técnica 103119

Data de conclusão: 31/10/2022 16:14:07

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 103119

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

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama com lesão invasiv

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: .

Posologia: palbociclibe 125 mg, uma vez por dia, por três semanas e pausa de uma semana

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 palbociclíbe 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 palbociclíbe 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 palbociclíbe ou hormonioterapia associada a placebo. O grupo tratado com palbociclíbe 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 palbociclíbe e 0,6% dos pacientes tratados com placebo. A taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi de 2,6% com palbociclíbe 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 palbociclíbe 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 palbociclíbe vs. 28 meses no grupo placebo (uma diferença de 6,9 meses que não atingiu significância estatística).

O palbociclíbe é produzido pela empresa Laboratórios Pfizer Ltda sob o nome comercial Ibrance® na forma farmacêutica de cápsulas de 75, 100 e 125 mg.

Para a realidade brasileira, a CONITEC publicou em setembro de 2021 um relatório preliminar de avaliação de incorporação do abemaciclibe, palbociclíbe e succinato de ribociclíbe 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 ribociclíbe 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 ribociclíbe possibilita o incremento de 1,23 QALY e um custo adicional de R\$ 207.947 (ICER de R\$ 169.213). A decisão final da Conitec foi, então, de incorporar a classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclíbe e succinato de ribociclíbe) 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 - LAUDO10 e Evento 146 - RECEIT6) descrevendo ser portadora de carcinoma pouco diferenciado de mama direita

(CID10: C50.8). A parte autora teve seu diagnóstico em janeiro de 2020 já com metástases ósseas e hepáticas. Iniciou tratamento com paclitaxel, o qual fez uso de março a junho de 2020 quando apresentou toxicidade ao tratamento, mesmo que tenha apresentado resposta em exames de imagem. Iniciou, então, tratamento com anastrozol em julho de 2020. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com palbociclibe a ser utilizado em concomitância com o tratamento de bloqueio hormonal já instituído.

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 terapia 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.