

Nota Técnica 108681

Data de conclusão: 06/12/2022 17:06:42

Paciente

Idade: 43 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Canguçu/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 Pelotas

Tecnologia 108681

CID: C50.9 - Neoplasia maligna da mama, não especificada

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama, não especificada

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: ABEMACICLIBE

Via de administração: VO

Posologia: abemaciclibe 150 mg, tomar 1 comprimido, por via oral, de 12/12 horas. Uso contínuo, até progressão ou toxicidade inaceitável.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não sabe

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: ABEMACICLIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento com quimioterápicos disponíveis no SUS [\(2,3\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Abemaciclibe é um fármaco quimioterápico cuja ação consiste em impedir a divisão das células neoplásicas por meio da inibição de proteínas chamadas quinases dependentes de ciclina (do inglês, cyclin-dependent kinases, CDK) e, subsequente, bloqueio da fosforilação da proteína de retinoblastoma (6).

O uso de abemaciclibe em monoterapia na dose de 200 mg de 12/12 horas foi avaliado em mulheres com câncer de mama metastático e refratário, positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 no estudo MONARCH-1 (7). O uso do abemaciclibe na dose de 150 mg de 12/12 horas em combinação com tratamentos hormonais foi avaliado nos estudos MONARCH-2 (8), para tratamento de pacientes que tiveram falha ao tratamento hormonal isolado inicial, e MONARCH-3 (9,10), para pacientes virgens de tratamento hormonal.

O estudo MONARCH-3 possui maior semelhança com a situação em tela: as pacientes recrutadas não podiam ter feito uso prévio de quimioterapia e o abemaciclibe foi utilizado em combinação com tratamento hormonal (9,10). Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, de fase III, que comparou a eficácia e segurança do abemaciclibe (150 mg duas vezes ao dia) com placebo, ambos em combinação com anastrozol (1 mg ao dia) ou com letrozol (2,5 mg ao dia). Para isso, 493 mulheres foram randomizadas em dois grupos: abemaciclibe (n=328) e placebo (n=165). Foram incluídas exclusivamente mulheres na pós-menopausa com doença avançada e tumor com marcadores genéticos específicos (positivo para receptor hormonal e negativo para HER2). O abemaciclibe prolongou a sobrevida livre de progressão da doença em comparação ao placebo (28,18 versus 14,76 meses; P = 0,000002). Não há dados acerca da sobrevida global. Em contrapartida, eventos adversos foram mais frequentes nos pacientes em uso de abemaciclibe: neutropenia (23,9% versus 1,2%), diarreia (9,5% versus 1,2%) e leucopenia (8,6% versus 0,6%).

Em 2021, após demanda interna e externa de incorporação, a CONITEC publicou 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- (11). Como parte deste relatório, há revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados buscando responder a pergunta “qual a eficácia e segurança do abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+ e HER2- comparada à exemestano, letrozol, anastrozol ou fulvestranto?”. Foram incluídos 43 estudos na análise final, provenientes de 13 estudos, sendo ECR de fase II ou III, e totalizando uma população de 5.812 participantes do sexo feminino. Os estudos apresentaram avaliação de abemaciclibe, anastrozol, capecitabina, exemestano, fulvestranto, letrozol, loperamida, palbociclibe, ribociclibe e tamoxifeno, e quando possível os resultados foram combinados através de metanálise em rede (network meta analysis, NMA, que combina estimativas diretas e indiretas em uma rede de intervenções em uma única análise). Como conclusões gerais da análise, demonstrou-se que 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 por meio da NMA 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.

Em consulta à tabela CMED em outubro de 2022 e de acordo com os dados de prescrição

juntados ao processo foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento com abemaciclibe. Como comparação, trazemos também o custo de um ano de tratamento com o fármaco ribociclibe e com o fármaco palbociclibe, nas doses recomendadas.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, do governo canadense, não oferece reembolso para tratamento com abemaciclibe em combinação com terapia hormonal (como anastrozol, letrozol ou fulvestranto) por não considerar custo-efetivo em relação ao uso de tratamento hormonal isoladamente (12). Nessa linha, o National Institute for Health Care Excellence, do governo britânico, informa que a custo-efetividade do tratamento de abemaciclibe associado a tratamento hormonal é incerta em função da escassa evidência de eficácia, com as estimativas plausíveis de perfil de custo-efetividade mais altas do que normalmente é considerado aceitável para o National Health Service (13).

Em análise econômica realizada pela CONITEC, para tratamento de primeira linha de mulheres no pós-menopausa, considerou-se que o anastrozol apresenta o menor custo (R\$ 2.301,67) e a menor efetividade (1,76 QALY) (4). O tratamento baseado em abemaciclibe associado ao anastrozol ou abemaciclibe associado ao letrozol mostrou-se mais efetivo (2,56 QALY); contudo, a combinação de abemaciclibe e anastrozol representa a RCEI de R\$ 189.638,29.

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 1ª linha de tratamento pré ou peri menopausa, o Ribociclibe+Tamoxifeno foi a única intervenção não dominada em relação ao anastrozol isolado, com RCEI de R\$ 85.759,14 por QALY ganho. Para 1ª linha de tratamento pós menopausa, não estiveram dominadas as intervenções de Anastrozol, Letrozol, Ribociclibe+Letrozol e Ribociclibe+Fulvestranto. Essas duas últimas terapias apresentaram, respectivamente, RCEI de R\$ 83.169,35 e R\$ 124.546,87 por QALY ganho. Já quanto ao abemaciclibe, sua associação com inibidor da aromatease manteve a RCEI estimada em R\$ 189.638,29 para primeira linha de tratamento e pós-menopausa. O ribociclibe apresentou também menor impacto orçamentário estimado entre as tecnologias avaliadas.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão e possível aumento de sobrevida global, de magnitude provavelmente comparável a outros inibidores de ciclinas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de que o abemaciclibe associado à inibidor da aromatase aumenta sobrevida livre de progressão em pacientes com neoplasia de mama avançada positivo para receptores hormonais e HER-2 negativo, embora a magnitude do impacto em sobrevida global ainda esteja incerta. No entanto, inexistem evidências de que sua eficácia seja superior a outras terapias baseadas em inibidores da ciclina (anti-CDk4/6).

A agência nacional responsável pela avaliação e incorporação de tecnologias no sistema público (CONITEC), após consideração de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, e também de debate público com a sociedade, deliberou por maioria simples

recomendar a incorporação da classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. Dessa forma, havendo equivalência entre as diferentes terapias disponíveis, e em se tratando de fármacos de alto custo e perfil desfavorável de custo-efetividade, entendemos que deve haver preferência pela opção de menor preço. Entre os fármacos avaliados para o cenário clínico, ribociclibe apresentou melhor perfil de custo-efetividade e atualmente parece apresentar o menor preço entre as terapias baseadas em inibidores de ciclina (anti-CDk4/6).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf\)](#)

[2. Schott A. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. Recuperado El. 2015;15:1–150.](#)

[3. McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. In Elsevier; 2020.](#)

[4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-: recomendação preliminar. \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_CA_Mama_CP_77_2021.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_CA_Mama_CP_77_2021.pdf\)](#)

[5. 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 \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211207_Relatorio_678_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_Carcinoma_Mama_Final.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211207_Relatorio_678_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_Carcinoma_Mama_Final.pdf\).](#)

[6. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. Breast Cancer Res Treat. 2017;166\(1\):41–54.](#)

[7. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017;23\(17\):5218–24.](#)

[8. Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017;35\(25\):2875–84.](#)

[9. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35\(32\):3638–46.](#)

[10. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019;5\(1\):1–8.](#)

[11. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-: recomendação final. \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211207_Relatorio_678_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_Carcinoma_Mama_Final.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211207_Relatorio_678_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_Carcinoma_Mama_Final.pdf\)](#)

[12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Initial Recommendation for Abemaciclib \(VERZENIO\). \[Internet\]. 2019. Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_inRec_ApprovedbyChair_v01_Post_03May2019_final.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_inRec_ApprovedbyChair_v01_Post_03May2019_final.pdf\)](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_inRec_ApprovedbyChair_v01_Post_03May2019_final.pdf)

[13. National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. Technology appraisal guidance \[TA579\]. \[Internet\]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA579/chapter/1-Recommendations>](https://www.nice.org.uk/guidance/TA579/chapter/1-Recommendations)

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 - ATESTMED7 e ATESTMED9) descrevendo ser portadora de carcinoma ductal invasor de mama (CID10: C50.9). A parte autora fez o diagnóstico de sua doença em setembro de 2019 sendo tratamento com quimioterapia neoadjuvante com quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida de outubro até dezembro de 2019. Iniciou tratamento com tamoxifeno em abril de 2020 e realizou tratamento cirúrgico na forma de mastectomia à direita com biópsia de linfonodo sentinela em julho de 2020. Após isso, realizou tratamento com radioterapia adjuvante. Em tomografias de reavaliação de julho de 2022 apresentava recidiva pulmonar e óssea de sua doença. Iniciou tratamento com anastrozol, agonista LHRH e ácido zoledrônico em agosto de 2022. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com abemaciclibe a ser utilizado em concomitância com o tratamento já instituído.

Câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil. Apenas no ano de 2020, estimou-se a ocorrência de 66.280 casos novos de câncer da mama no Brasil. É considerado um câncer de 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 80% (1).

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). Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado como positivo está indicada a terapia direcionada a esse alvo. Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia e medicações alvo (2,3).