

Nota Técnica 91025

Data de conclusão: 19/08/2022 14:58:55

Paciente

Idade: 62 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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 91025

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: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

Via de administração: VO

Posologia: Ribociclibe 600mg via oral, 1 vez ao dia, D1 ao 21, 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: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamentos paliativos que incluem diversos quimioterápicos

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 14.964,63

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O succinato de ribociclibe é um inibidor seletivo da proteína quinase dependente de ciclina (CDK) 4 e 6. Estas quinases participam do mecanismo que conduz à progressão do ciclo celular e consequente proliferação do tumor. Seu uso, portanto, reduz a atividade das quinases tendo como consequência a diminuição da progressão tumoral (6).

Sua eficácia no tratamento do câncer de mama metastático ou avançado, positivo para receptores hormonais e HER-2 negativo, em mulheres que se encontram na fase pós-menopausa, foi avaliado por dois ensaios clínicos de fase 3.

O primeiro, conhecido como MONALEESA-2, citado pela parte autora, trata-se de um ensaio randomizado, controlado por placebo, publicado em 2016, que avaliou a eficácia e segurança do tratamento de primeira linha com ribociclibe associado ao letrozol versus letrozol em monoterapia, sendo cada grupo com 334 mulheres que cumpriam com as condições supracitadas, e encontrou, ao final do seguimento de 18 meses, sobrevida livre de progressão em 63% (IC95% 54,6 a 70,3) das mulheres tratadas com a associação e de 42,2% (IC95% 34,8 a 49,5) naquelas que receberam apenas o letrozol, demonstrando um hazard ratio de 0,56 (IC95% 0,43 a 0,72; $P < 0,01$). Eventos adversos de grau 3 e 4 foram prevalentes nas pacientes tratadas, sendo neutropenia (59,3%) e leucopenia (21,0%) os mais frequentes, levando 7,5% das mulheres tratadas a abandonar o tratamento (7). A combinação de ribociclibe e letrozol não impactou na qualidade de vida das participantes (8).

O segundo estudo, MONALEESA-3, também randomizado e controlado por placebo, publicado em fevereiro de 2020, incluiu 726 pacientes (sendo 237 que já haviam sido submetidos a algum tratamento quimioterápico prévio e 489 virgens de quimioterapia) e avaliou a sobrevida destes pacientes após tratamento com ribociclibe associado ao fulvestranto versus fulvestranto em monoterapia. O uso da terapia combinada mostrou benefício estatístico em termos de mortalidade, sumarizado em hazard ratio de 0,72 (IC95% 0,57 a 0,92; $P = 0,0045$) para mortalidade em 42 meses após início da terapia. Dentre os 237 pacientes que já haviam sido expostos a outro esquema terapêutico e, portanto, receberam a intervenção como tratamento de segunda linha, a mediana de sobrevida livre de progressão variou entre 32,5 a 40,2 meses naqueles que receberam ribociclibe associado ao fulvestranto e entre 9,1 e 14,6 naqueles que receberam fulvestranto em monoterapia (9).

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 HER-2 negativo (4). 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 2 ou 3, 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). Especificamente para o ribociclibe em associação com fulvestranto foram encontrados apenas os estudos acima descritos. 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.

O succinato de ribociclibe é produzido e comercializado pelo laboratório farmacêutico Novartis sob o nome comercial Kisqali®, na forma farmacêutica de comprimidos revestidos com concentração de 200 mg, em caixas com 21, 42 e 63 comprimidos. Em consulta à tabela CMED em maio de 2022 e baseados nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de tratamento de um ano.

Em junho de 2020, a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso da terapia com ribociclibe associado à inibidores da aromatase ou agonista da LHRH como opção de tratamento hormonal de primeira linha para o câncer de mama metastático ou avançado, positivo para receptores hormonais e HER-2 negativo em mulheres em pré ou perimenopausa, apenas na condição de que o laboratório farmacêutico ofereça desconto suficiente para que sua custo-efetividade seja reduzida e seu impacto financeiro diminuído (8). Anteriormente, em abril, a agência havia recomendado o reembolso do ribociclibe associado ao fulvestranto como terapia de primeira linha para a condição supracitada, também condicionada ao desconto no preço do ribociclibe (9).

Divulgado em março de 2021, relatório da National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, recomenda o uso do ribociclibe associado ao fulvestranto como opção de tratamento para casos de câncer de mama metastático ou avançado, positivo para receptores hormonais e HER-2 negativo, apenas mediante desconto sigiloso fornecido pela empresa fabricante (10).

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 HER-2 negativo. Neste relatório, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) do ribociclibe como primeira linha de tratamento pré ou peri-menopausa foi superior a R\$ 127 mil por QALY ganho, e o impacto orçamentário estaria entre R\$ 264 milhões a R\$ 1 bilhão para os próximos 5 anos. 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 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. 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.

Conclusão

Tecnologia: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência de que ribociclibe associado à hormonioterapia aumente sobrevida livre de progressão e reduza mortalidade em paciente com neoplasia de mama avançada positiva para receptores hormonais e HER-2 negativo, como no caso em tela, embora a magnitude do impacto em sobrevida global ainda esteja incerta.

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. 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 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. 5 de 18 de abril de 2019. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. [Internet] Brasília, DF. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf

4. Relatório de recomendação CONITEC- Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. Setembro de 2021. Disponível em 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.

6 Novartis Biociências SA. Kisqali™ (succinato de ribociclibe) / Comprimidos Revestidos / 200 mg - Bula Profissional da Saúde, ANVISA, 2020.

7 Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive,

advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-1748.

8 Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, ... & Janni, W. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib+ letrozole: results from MONALEESA-2. Breast cancer research and treatment 2018;170(3), 535-545.

9 Salomon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524

10 Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Kisqali for Advanced or Metastatic Breast Cancer – Details (pCODR 10194) [Internet]; 19 Jun 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/kisqali-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>

11 Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Kisqali (with Fulvestrant) for Advanced or Metastatic Breast Cancer – Details (pCODR 10195) [Internet]; 22 Abril 2020. Disponível

em:<https://www.cadth.ca/kisqali-fulvestrant-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>

12 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer Technology appraisal guidance (TA593) NICE. [Internet]; 31 Mar 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta687>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresentou laudo médico (Evento 1 - LAUDO5) descrevendo que é portadora de câncer de mama (CID10 C50.9) sendo tratada com quimioterapia neoadjuvante e setorectomia e esvaziamento axilar em julho de 2020. Iniciou tratamento adjuvante com hormonioterapia e realizou tratamento com radioterapia adjuvante. Apresentou progressão óssea com tratamento com radioterapia para lesões bilaterais em fêmur e iniciou tratamento com fulvestranto e zolendronato. Pleiteia tratamento com ribociclibe em combinação com o tratamento 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 80% (1,2).

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). Pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber o inibidor de osteólise (ácido zoledrônico), associado ao tratamento sistêmico. O tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia, além de medicações alvo (3).