

Nota Técnica 97302

Data de conclusão: 26/09/2022 18:18:11

Paciente

Idade: 48 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Leopoldo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 97302

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 600 mg VO 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: 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: -

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 pré-menopausa ou perimenopausa (como a parte autora), foi avaliado pelo estudo MONALEESA-7 (7,8). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, de fase 3, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do tratamento com ribociclibe associado à terapia endócrina (goserelina e um inibidor de aromatase não esteróide ou tamoxifeno). Foram incluídas pacientes na pré-menopausa ou na perimenopausa, com diagnóstico de câncer de mama avançado positivo para receptores hormonais (HR+) e negativos para HER2. As pacientes precisavam apresentar doença locorregionalmente recorrente ou metastática que não fosse passível de terapia curativa, ECOG de 0 ou 1 (as pontuações variam de 0 a 5, com pontuações mais altas indicando maior incapacidade). Um total de 672 pacientes foram incluídos na população de intenção de tratar. Houve 83 mortes entre 335 pacientes (24,8%) no grupo ribociclibe e 109 mortes entre 337 pacientes (32,3%) no grupo placebo. A adição de ribociclibe à terapia endócrina resultou em sobrevida global significativamente maior do que a terapia endócrina sozinha. A sobrevida global estimada em 42 meses foi de 70,2% (IC95% 63,5 a 76,0) no grupo de ribociclibe e 46,0% (IC95% 32,0 a 58,9) no grupo placebo (taxa de risco para morte 0,71; IC95% 0,54 a 0,95; P=0,00973). O benefício de sobrevida observado no subgrupo de 495 pacientes que receberam um inibidor de aromatase foi consistente com o da população geral com intenção de tratar (taxa de risco para morte 0,70; IC95% 0,50 a 0,98). A porcentagem de pacientes que receberam terapia antineoplásica subsequente foi equilibrada entre os grupos (68,9% no grupo ribociclibe e 73,2% no grupo placebo). O tempo desde a randomização até a progressão da doença durante o recebimento da terapia de segunda linha ou até a morte também foi maior no grupo ribociclibe do que no grupo placebo (taxa de risco para progressão da doença ou morte 0,69; IC95% 0,55 a 0,87).

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 e baseados nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

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 (9). 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 (10).

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 negativo, apenas mediante desconto sigiloso fornecido pela empresa fabricante (11).

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) 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 aumento de sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência de que ribociclibe associado à hormonioterapia aumenta a sobrevida livre de progressão e reduz mortalidade em paciente com neoplasia de mama avançada positivo para receptores hormonais e HER-2 negativo.

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. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentiis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
 8. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung KH, Chakravartty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 25;381(4):307-316.
 9. 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>
 10. 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>
 11. 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 apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO8) descrevendo ser portadora de câncer de mama (CID 10: C50.9) com diagnóstico em 2008 sendo tratada inicialmente com cirurgia e quimioprofilaxia com tamoxifeno até 2010 quando optou por suspender tratamento para engravidar. Apresentou recidiva de doença em 2013 sendo tratada com nova cirurgia e nova fase de quimioprofilaxia com tamoxifeno até o final de 2014. Em 2017 apresentou nova recidiva sendo tratada com mastectomia. Realizou, então, adjuvância com 4 ciclos de docetaxel e ciclofosfamida e, posteriormente, adjuvância com anastrozol e agonista LHRH. Em 2020 apresentou metástase hepática confirmada por biópsia. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com ribociclibe, fulvestranto e leuprorelina.

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 inibidor 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.