Nota Técnica 297916

Data de conclusão: 07/01/2025 10:38:26

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/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 297916

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 100 mg - Tomar 1 cp via oral de 12/12h por 24 meses.

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: ABEMACICLIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: cirurgia, quimioterapia, radioterapia e tratamento com hormonioterapia isolada.

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: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ABEMACICLIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Abemaciclibe é um fármaco 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).
Para o cenário em tela (tratamento adjuvante, ou seja, com objetivo de reduzir a probabilidade de recorrência, melhorando assim a sobrevida), o estudo pivotal intitula-se MonarchE - um estudo global randomizado de fase 3, aberto, que investiga a adição de abemaciclib à atual terapia endócrina adjuvante padrão para pacientes com receptor hormonal positivo, HER2- câncer de mama precoce negativo e com linfonodo positivo com alto risco de recorrência com base nas características clinicopatológicas; No total, entre 2017 e 2019, 5.637 pacientes foram arrolados e randomizados: 2.808 foram designados para receber abemaciclib mais terapia endócrina e 2.829 foram designados para receber apenas terapia endócrina (7).
Dados iniciais foram publicados em 2020 (7), e nova análise interina foi publicada em 2022 (8). Nessa última publicação, temos que após um acompanhamento médio de 42 meses (intervalo interquartil 37 a 47 meses), a sobrevida mediana livre de doença invasiva não foi alcançada em nenhum dos grupos e o benefício de sobrevida livre de doença invasiva já relatado na primeira publicação foi sustentado: HR 0,664 (IC95% de 0,578 a 0,762). Aos 4 anos de seguimento, a diferença absoluta na sobrevida livre de doença invasiva entre os grupos foi de 6,4% (85,8% [IC95% de 84,2 a 87,3] no grupo de abemaciclib mais terapia endócrina vs 79,4% [IC95% de 77,5 a 81,1] no grupo de terapia endócrina isolada). Não foi demonstrada diferença em sobrevida global - 157 (5,6%) dos 2.808 pacientes no grupo de abemaciclib mais terapia endócrina morreram, em comparação com 173 (6,1%) dos 2.829 pacientes no grupo de terapia endócrina isolada (HR 0,929, IC95% 0,748 a 1,153).
Foi observada uma frequência maior de eventos adversos grau ?3 (49,9% vs 16,9%) e de eventos adversos graves (15,5% vs 9,1%) com uso de abemaciclibe (IC não publicado). Os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns foram neutropenia (19,6% vs 0,9%), leucopenia (11,4% 0,4%), e diarréia (7,8% vs 0,2%). A interrupção do tratamento com abemaciclib devido a eventos adversos ocorreu em 1.721 (61,7%) e reduções da dose em 1.216 (43,6%) dos 2.791 doentes, geralmente relacionadas com diarreia, neutropenia ou fadiga. Duas das 15 mortes no grupo do abemaciclib (diarreia e pneumonite) foram avaliadas pelos investigadores como possivelmente relacionadas com o tratamento do estudo. Nenhuma morte no grupo controle foi considerada relacionada ao tratamento do estudo.
Publicação de maio de 2023 relata preocupações com dados desse ECR e com interpretação de seus resultados (9). Entre as questões metodológicas, destaca-se o grande tamanho do estudo somado à avaliação de desfechos substitutos - ou seja, o desenho proposto pode detectar pequenas diferenças estatisticamente significativas, em vez de clinicamente relevantes. Os autores argumentam que dada a toxicidade e o custo do abemaciclibe, não está claro se a prescrição de 2 anos de terapia medicamentosa a 100 pacientes para prevenir uma recorrência invasiva em dois deles representa benefício clínico, especialmente porque tal efeito provavelmente levará a uma diferença pequena, se houver, em sobrevida global. Também cabe pontuar que não houve cegamento ou uso de placebo, e que há preocupações com viés de censura e com a padronização dos cuidados após o fim da intervenção (afetando o seguimento de longo prazo dos grupos). Finalmente, os autores citam a falta de consistência

com estudos relacionados, uma vez que existem dois estudos publicados avaliando outro inibidor de CDK4/6 (palbociclibe - são medicamento diferentes, mas com um alvo comum) e que não mostraram evidência de benefício; a repetição de achados e consistência de dados deveria ser mais importante do que um valor p baseado num único estudo.
Como respostas às críticas, os autores responsáveis pelo ERC defenderam a escolha da população e do desenho do estudo, e afirmaram que dada a redução substancial (34%) no risco de desenvolvimento de metástases à distância encontrada no ECR espera-se que a sobrevida global continue a amadurecer favoravelmente com um acompanhamento mais longo (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
ABEMACICLIBE	150 MG COM REV24 CT BL AL AL X 60		R$ 11.287,63	R$ 270.903,12

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela CMED em fevereiro de 2024 e de acordo com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima estimando o custo de dois anos de tratamento com abemaciclibe (duração total do tratamento adjuvante).
Não foram identificadas análises econômicas publicadas no contexto nacional.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), braço do Departamento de Saúde e Assistência Social da Inglaterra que publica diretrizes sobre o uso de tecnologias de saúde dentro do Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra (NHS) e do País de Gales (NHS-Wales), emitiu recomendações sobre o uso de abemaciclibe no cenário em tela (11). Quanto à evidência clínica, considerando o ECR descrito acima, o comitê responsável reconheceu a dificuldade de obter dados maduros de sobrevivência global para tratamentos adjuvantes que são utilizados em fases iniciais, quando não há doença residual conhecida após a cirurgia, e concluiu que, na ausência de dados maduros sobre a sobrevivência global, a sobrevivência livre de doença invasiva é um substituto adequado para a tomada de decisões. Quanto à evidência econômica, na análise de custo-efetividade foram considerados descontos confidenciais para o abemaciclibe; a decisão final foi de recomendação pelo uso de abemaciclibe como opção para tratamento adjuvante de câncer de mama precoce com receptor hormonal positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo em adultos cuja doença apresenta alto risco de recorrência (definido por características clínicas e patológicas), porém somente se a empresa fornecer o fármaco conforme acordo comercial de desconto confidencial.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diferença de 6,4% no desfecho sobrevida livre de doença invasiva aos 4 anos de seguimento. Aumento considerável de efeitos adversos. Sem evidências sobre sobrevida global.

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, 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 positivo para receptores hormonais 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. INCA. Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2019 [citado 7 de março de 2023]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Breast Cancer (version 2.2023). [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
3. Schott A. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2023;
4. McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. Em Elsevier; 2020.
5. 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
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. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de dezembro de

2020;38(34):3987–98.
8. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 1o de janeiro de 2023;24(1):77–90.
9. Meirson T, Goldstein DA, Gyawali B, Tannock IF. Review of the monarchE trial suggests no evidence to support use of adjuvant abemaciclib in women with breast cancer. Lancet Oncol. 1o de junho de 2023;24(6):589–93.
10. Johnston SRD, Tolaney SM, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Harbeck N, Martin M. Review of the monarchE trial suggests no evidence to support use of adjuvant abemaciclib in women with breast cancer – Authors' reply. Lancet Oncol. 1o de junho de 2023;24(6):e238.
11. Overview | Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 28 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Paciente diagnosticada com carcinoma ductal de mama à direita em 2019 (Evento 1 - ATESTMED7), estágio clínico II, com receptores hormonais positivos e HER2 negativo. Foi submetida a quimioterapia neoadjuvante e radioterapia adjuvante e fez uso de tamoxifeno. Em 04/21 realizou a troca de medicamento para anastrozol. Em 08/23 apresentou recidiva linfonodal (9 linfonodos com macrometástases) e foi submetida a esvaziamento axilar à direita. Realizou quimioterapia e radioterapia adjuvantes. Nessa situação, pleiteia tratamento adjuvante com abemaciclibe a ser utilizado por 2 anos em associação com hormonioterapia.
O 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, é considerado como incurável. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, características histopatológicas e imunohistoquímicas do tumor, idade de apresentação e estadiamento. 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, linfonodos regionais e, em casos selecionados, das metástases; radioterapia; hormonioterapia; quimioterapia; e tratamento com drogas alvo tais como anticorpos monoclonais (2). 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, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia e medicações alvo (3,4).