

RELATÓRIO PARA SOCIIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

ABEMACICLIBE, PALBOCICLIBE E SUCCINATO DE
RIBOCICLIBE PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES
ADULTAS COM CÂNCER DE MAMA AVANÇADO OU
METASTÁTICO COM HR+ E HER2-

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Tatiane Araújo Costa

Layout e diagramação

Leo Galvão

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

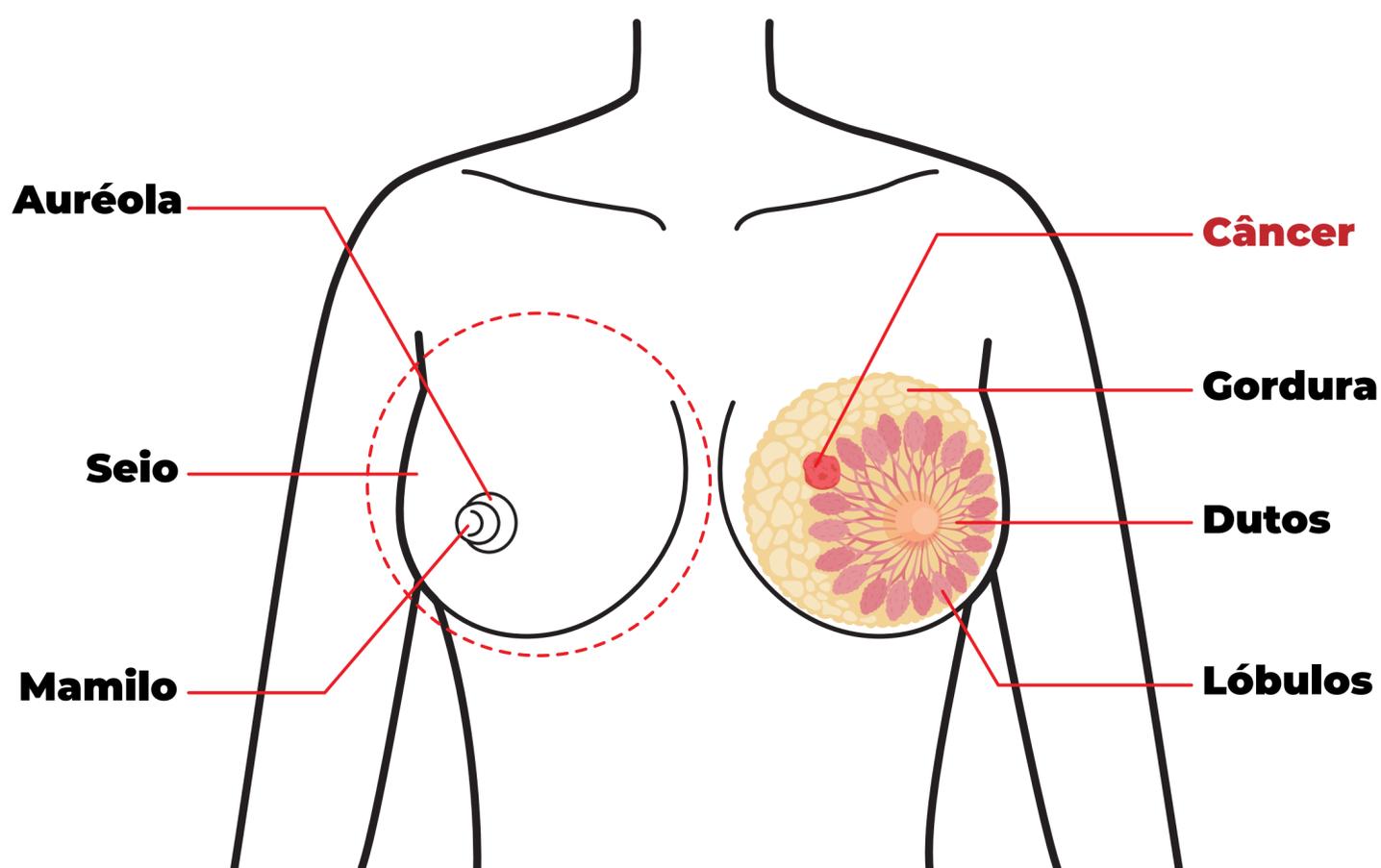
conitec.gov.br

ABEMACICLIBE, PALBOCICLIBE E SUCCINATO DE RIBOCICLIBE PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTAS COM CÂNCER DE MAMA AVANÇADO OU METASTÁTICO COM HR+ E HER2-

O que é o câncer de mama?

O câncer de mama é uma condição clínica causada pela multiplicação desordenada de células da mama. Esse processo gera células anormais que se reproduzem e formam um tumor. Ele é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo, atrás apenas do câncer de pulmão, e atinge, principalmente, mulheres com mais de 35 anos.

Estima-se que 2,3 milhões de pessoas no mundo desenvolveram algum tipo de câncer de mama no ano de 2020, sendo que 685 mil pacientes faleceram em decorrência da doença nesse mesmo ano. No Brasil, assim como nos dados mundiais, é o tipo de câncer que mais acomete



as mulheres, correspondendo a cerca de 25% dos novos casos a cada ano. Pode-se estimar que até o ano de 2022 o país apresentará 66.280 novos casos por ano.

Existem diversos tipos de câncer de mama, cuja classificação se dá de acordo com a região da mama onde o tumor teve início e também da presença da proteína HER2 ou da existência de receptores de hormônios nas células cancerígenas. Os receptores são proteínas contidas nas células que podem se ligar a determinadas substâncias do sangue. Algumas células do câncer de mama podem se ligar a hormônios como o estrogênio ou a progesterona, o que contribui para que o tumor cresça.

No geral, quando a célula cancerígena possui receptor de algum hormônio, ela é chamada de receptor de hormônio positivo ou HR+. Caso o hormônio do qual ela é receptora seja o estrogênio, ela é denominada como ER+. Já nos casos em que o hormônio em questão for a progesterona, denomina-se PR+.

Além dos receptores hormonais, a presença da proteína do fator de crescimento epidérmico humano ou HER2 também irá contribuir para o crescimento do tumor. Quando existe a presença dessa proteína, denomina-se HER2+. Quando não, denomina-se HER2-. E também existem casos que a célula cancerígena não possui o receptor de estrogênio, nem de progesterona e nem a proteína HER2: são os chamados triplo-negativos.

É necessário realizar exames (como o imuno-histoquímico) que irão indicar a classificação molecular das células cancerígenas, ou seja, a presença desses receptores ou da proteína HER2 e orientar sobre as melhores opções de tratamento para cada caso.

Como os pacientes com câncer de mama são tratados no SUS?

Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, de 2019, recomenda-se que após a realização do diagnóstico com a classificação molecular, é necessário fazer o estadiamento da doença, a fim de também a classificar de acordo com sua extensão e localização.

A depender da classificação, as opções terapêuticas para o tratamento do câncer de mama incluem a cirurgia de retirada do tumor (em casos primários), radioterapia (como forma de tratamento local) e o tratamento medicamentoso sistêmico (que inclui a quimioterapia e a hormonioterapia). As opções de tratamento podem ser combinadas ou usadas isoladamente, a fim de curar a doença ou diminuir sua progressão e amenizar os sintomas.

Para os pacientes que possuem HR+, recomenda-se realizar a hormonioterapia, sendo que quanto maior o fator de positividade dos receptores de hormônio, mais efetivo será o tratamento. Quando o paciente apresenta a pre-

sença da proteína HER2, é recomendada uma terapia com medicamentos que inibem a sua produção. Para esses tipos de tratamento, dentre os medicamentos atualmente disponíveis no SUS estão: anastrozol, letrozol, exemestano, fulvestranto, tamoxifeno e trastuzumabe.

Medicamentos analisados: abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) demandou que a Conitec avaliasse a incorporação do abemaciclibe, palbociclibe e do succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-, no âmbito do SUS. Esses três medicamentos são inibidores de proteínas que regulam o crescimento e a divisão das células. O bloqueio dessas proteínas pode desacelerar o crescimento de células cancerígenas e retardar a progressão da doença.

O abemaciclibe, o palbociclibe e o succinato de ribociclibe apresentam registro na Anvisa e indicação de uso para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal positivo (HR+) e receptor do fator de crescimento epidérmico 2 negativo (HER2-). A recomendação é que esses medicamentos sejam usados em combinação com medicamentos de hormonioterapia, como o anastrozol, letrozol ou o exemestano.

A análise dos estudos apresentados demonstra que o uso do abemaciclibe, palbociclibe ou do succinato de ribociclibe promove o aumento da sobrevida livre de progressão da doença (período em que, após a realização de uma intervenção terapêutica, o quadro permanece estável) quando comparados aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Com relação à sobrevida global (período durante a qual o paciente permanece vivo desde o diagnóstico da doença) não foi possível realizar a comparação devido à qualidade dos dados encontrados, mas sugere-se que a partir do aumento da sobrevida livre de progressão, haverá também um aumento da sobrevida global.

Entretanto, foi verificado que o uso destes medicamentos pode levar a uma maior ocorrência de eventos adversos em comparação aos medicamentos já disponibilizados no SUS.

A análise de custo-efetividade sobre a incorporação do abemaciclibe, palbociclibe ou succinato de ribociclibe, no âmbito do SUS, identificou que todos promoveriam um aumento de QALY (ganho de anos de vida ajustados com base na qualidade de vida obtida). Entretanto, haveria um custo incremental em diversos cenários. Com relação à utilização desses medicamentos em primeira linha de tratamento, nos casos em que a paciente está em pré ou peri-menopausa, o succinato de ribociclibe geraria um aumento de mais de R\$ 127 mil. Ainda na primeira linha de

tratamento, mas nos casos de pacientes na pós-menopausa, o palbociclibe geraria um aumento superior a R\$ 936 mil, o abemaciclibe um aumento superior a R\$ 153 mil e o succinato de ribociclibe um aumento superior a R\$ 469 mil. Nos casos de primeira ou segunda linha de tratamento e para pacientes na pós-menopausa, o abemaciclibe aumentaria os custos em R\$ 162 mil. Já nos casos de segunda linha de tratamento e na pós-menopausa com o succinato de ribociclibe haveria um aumento de R\$ 361 mil. Nessa mesma linha de tratamento, em pré, peri ou pós-menopausa, o uso do palbociclibe geraria um aumento de R\$ 3 milhões.

Com relação ao impacto orçamentário, considerando as análises realizadas em diferentes linhas de tratamento, período de menopausa da paciente e os custos do tratamento, estima-se que o custo para a incorporação desses medicamentos, ao final de cinco anos, seria entre R\$ 159 milhões a R\$ 2,5 bilhões para o abemaciclibe, entre R\$ 264 milhões e R\$ 1 bilhão para o succinato de ribociclibe e de R\$ 152 milhões a R\$ 2,8 bilhões para o palbociclibe.

Perspectiva do Paciente

A chamada pública nº 25/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema “Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de

pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2” foi aberta de 12/02/2021 a 05/03/2021 e 9 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos.

No relato, a participante trouxe que tem metástases ósseas do câncer de mama – no quadril e na coluna – há dois anos. Elas apareceram sete anos depois do surgimento do câncer primário, isto é, do câncer de mama. Atualmente, a participante faz uso de um dos medicamentos em avaliação, o succinato de ribociclibe, em combinação com fulvestranto e denosumabe. Além disso, conta que fez também a retirada dos ovários para entrar em menopausa. Diz ainda que, embora use essa medicação, também representa outras mulheres que usam as duas outras medicações em avaliação (abemaciclibe e palbociclibe), bem como outras que também utilizam o succinato de ribociclibe.

Em seguida, ela fala sobre como funciona o seu tratamento. Quanto a isso, traz que o tratamento permanecerá a ser utilizado enquanto funcionar, ou seja, controlar a doença. Contudo, ressaltou que, em algum momento, esse tratamento não mais controlará o avanço da doença e, diante dessa ocorrência, o tratamento será modificado e assim por diante até o fim de sua vida. Além disso, afirma que, em geral, quando o tratamento é alterado, o tempo

livre de progressão da doença diminui e a toxicidade aumenta, o que faz com que pessoas com essa condição sofram mais com o passar do tempo.

A seguir, ela relata como tem sido sua experiência nessa primeira linha de tratamento. A representante conta que quatro meses depois do início do tratamento, que começou em julho de 2019, as lesões apresentaram redução de atividade em torno de 50% no PET scan (espécie de tomografia computadorizada, ou seja, um exame diagnóstico por imagem). Quando realizou um segundo exame do mesmo tipo, não apareceu mais qualquer lesão, quadro permanece até hoje. Ela também faz acompanhamento pelos marcadores tumorais (substância produzidas pelas células que, quando estão com uma concentração superior a um determinado nível, podem indicar a existência de um câncer), os quais estão em declínio. Inclusive, um deles já está dentro dos valores considerados normais. Logo, a doença está controlada, muito embora não tenha chegado ao fim. Ainda assim, tudo indica que, como a participante se encontra há dois anos “em remissão”, ela pode ter ainda um tempo livre de progressão da doença, de forma a manter a sua qualidade de vida atual.

A respeito disso, a participante traz que a sua vida é a mesma que tinha antes, dado que, mesmo com os efeitos adversos, ela não tem nenhuma restrição. Ela realiza todas as suas atividades, não sente dor e diz que ninguém

reconhece nela alguém que tem uma doença incurável.

Com relação aos efeitos adversos, diz que sente seus olhos secos (para lidar com isso, faz uso de colírio), pele ressecada (para diminuir o ressecamento, utiliza hidratante), azia (para o que utiliza algum medicamento “protetor de estômago”), fadiga (o que consegue resolver com breves momentos de repouso), cabelos ralos, com queda e crescimento lentificado (o que, para ela, não conforma um problema) e a imunidade um pouco mais baixa. Contudo, ela afirma que a redução da imunidade gerada por esse tipo de medicamento não chega a colocar seus usuários em risco de vida, tal como ocorre com a quimioterapia convencional. Tais efeitos são também comuns ao abemaciclibe e ao palbociclibe, ainda que haja algumas diferenças.

Quanto a elas, a representante faz referência à experiência de outras mulheres: o abemaciclibe, por exemplo, dá diarreia. Porém, a maioria que sofre com esse efeito consegue controlá-lo com medicamentos. Com o succinato de ribociclibe, ela narra que precisou fazer um eletrocardiograma antes de iniciar o seu uso, pois, caso aparecesse alguma alteração, ela não poderia iniciar o tratamento e teria de utilizar um dos outros dois medicamentos do mesmo tipo (abemaciclibe ou palbociclibe).

Nesse momento, ela cita a experiência da representante suplente, que começou fazendo uso do succinato de ribociclibe e teve uma alergia (coceira) muito forte e uma

significativa baixa de imunidade. O medicamento em questão foi substituído pelo abemaciclibe e agora ela está bem. Segundo a representante, pode ocorrer ainda o aumento nos índices das enzimas hepáticas, o que também levaria à necessidade de troca. Por isso, segundo ela, é muito importante que essa classe de medicamentos seja analisada e aprovada, dado que é possível substituir uns pelos outros, a depender da necessidade individual de cada paciente e das reações que ela possa vir a ter.

Em sequência, ela conta como foi o momento de descoberta acerca de como seria o seu tratamento. Diante da recepção do diagnóstico, ela pensou que seria submetida à quimioterapia para sempre. Ela já foi com essa expectativa para a consulta oncológica. Todavia, no momento em que a oncologista explicou que já existia um novo tratamento promissor e que se tratava de uma quimioterapia oral (ou seja, sem necessidade de infusão), abriu-se para ela um horizonte que até então não imaginava. Naquele dia, ela e o marido saíram da consulta felizes. Afora isso, foi muito mais fácil contar para a família, aspecto esse que era um dos que mais a afligia. Esse processo foi facilitado pelo fato de que, ao contar, ela já falou sobre como seria o tratamento, e mais, sobre as boas perspectivas a respeito dele.

Sobre a rotina de uso, a representante traz que utiliza o medicamento por 21 dias seguidos. Depois desse ciclo, há uma pausa no uso de sete dias. No caso da represen-

tante, essa pausa precisa ser de dez dias, a fim de que ela consiga recuperar a imunidade. Ela destaca que há essa flexibilidade no uso, seja para redução da dose, seja para aumento do intervalo entre os ciclos.

No que diz respeito à sua vida e perspectiva de futuro, ela diz que se sente uma pessoa privilegiada, visto que tem convênio médico. Ainda assim, precisou buscar vias judiciais para ter acesso ao medicamento. Dessa forma, ela tem acesso ao tratamento considerado padrão para o seu subtipo específico de câncer, o que faz com que se sinta respeitada em sua dignidade. A representante traz que o tratamento lhe “dá tempo” em dois sentidos: tempo para fazer o que quiser todos os dias, já que não possui qualquer restrição, assim como tempo para esperar que novos medicamentos surjam, de maneira que ela possa futuramente ter acesso a uma segunda linha de tratamento também com qualidade de vida. Ela diz que um deles (não especifica) foi, inclusive, citado na apresentação do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) e que ela está à espera dele. De todo modo, ela considera que sua história poderia ter sido diferente, caso não tivesse tido acesso ao tratamento com o succinato de ribociclibe.

Ela lembra que há mulheres que, até hoje, tentam e não conseguem acessar esse tratamento. Algumas tiveram progressão da doença e sofrem com dores difíceis de controlar, quimioterapia sem intervalos, insegurança etc. Parte das mu-

Iheres com essa condição sequer sabe que essa alternativa de tratamento existe. Ela conta ainda que teve contato com mulheres que passaram primeiro pela quimioterapia e depois com o medicamento em questão e que relataram a ela a respeito da melhora significativa que a mudança no tratamento gerou em sua qualidade de vida. Ela também resgatou conversas com pessoas que “passaram do tempo” de iniciar o tratamento. Uma delas, de acordo com a representante, chegou a ouvir do médico que não haveria mais tratamento para ela. Essa mulher, então, citou as medicações aqui em questão, ao que lhe foi respondido que essas alternativas não funcionariam mais, pois deveriam ter sido administradas anteriormente. Essa mulher, infelizmente, faleceu no mês anterior.

Algumas dessas mulheres receberam o diagnóstico no mesmo momento que ela, de modo que ela pôde perceber como o percurso delas foi totalmente diferente do seu. Em paralelo, ouviu também muitas usuárias dos medicamentos em avaliação. Assim como a representante, essas mulheres se sentem muito gratas por terem a qualidade de vida e perspectiva de futuro que possuem hoje e consideram que isso deveria ser uma realidade para todas.

Foi-lhe questionado quais outros medicamentos ela usa além do succinato de ribociclibe. A representante traz novamente que faz uso do fulvestranto e denosumabe. Questionam, então, quais medicamentos ela usava antes do diagnóstico das metástases. Ela afirma que utilizou ini-

cialmente o tomaxifeno (após a cirurgia, quimioterapia e radioterapia). Acabou tendo um reaparecimento do tumor depois de cinco anos e passou a usar o Aromazin[®] (exemestano) e Zoladex[®] (acetato de goserrelina), indicado para suprimir por via medicamentosa a função ovariana.

O vídeo da 100^a Reunião pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-.

Esse tema foi discutido durante a 100^a reunião ordinária da Comissão, realizada nos dias 04 e 05 de agosto de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que, apesar dos medicamentos demonstrarem eficácia superior ao já incorporados ao SUS, os estudos ainda apresentam dados imaturos de sobrevida global. Além disso, os custos do tratamento e o impacto orçamentário seriam elevados para o SUS.

O assunto esteve disponível na consulta pública nº 77, durante 20 dias, no período de 10/09/2021 a 29/09/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 2.007 contribuições, sendo 410 de cunho técnico-científico e 1.597 contribuições sobre experiência ou opinião. Do total, 99,4% discordaram da recomendação preliminar da Conitec sobre a não incorporação das tecnologias. A maior parte das contribuições destacou a falta de opções de tratamento e a maior efetividade dos medicamentos em avaliação em comparação aos que atualmente estão disponíveis no SUS.

As empresas produtoras do abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe cabozantinibe encaminharam materiais que contemplavam novas avaliações da evidência e proposta de preços para a incorporação dos medicamentos. Com os novos dados, os resultados demonstraram que o abemaciclibe, o palbociclibe e o ribociclibe aumentam a sobrevida livre de progressão da doença e a qualidade de vida, bem como apresentam potencial para aumentar a sobrevida global dos pacientes. Com isso, o Plenário considerou que houve alteração do entendimento sobre a efetividade do tratamento e as análises econômicas.

Recomendação final da Conitec

A Conitec, durante a 103ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de novembro de 2021, deliberou por maioria simples a incorporação no SUS 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, de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde. Na ocasião, o Plenário entendeu que os novos resultados apresentados demonstram que o abemaciclibe, o palbociclibe e o succinato de ribociclibe aumentam a sobrevida livre de progressão da doença e a qualidade de vida, bem como apresentam potencial para aumentar a sobrevida global dos pacientes.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação no SUS 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, de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211207_Relatorio_678_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_Carcinoma_Mama_Final.pdf.