

NOTA TÉCNICA Nº 1766/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 4ª Vara Federal de Ribeirão Preto
- 1.3. Processo nº: 5007722-02.2023.4.03.6102
- 1.4. Data da Solicitação: 01/04/2024
- 1.5. Data da Resposta: 11.04.2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 04/08/1963 – 60 anos
- 2.2 Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: Barrinha/SP
- 2.4. Histórico da doença: C50.0: NEOPLASIA MALIGNA DO MAMILO E ARÉOLA

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**
ABEMACICLIBE 150mg/VO
- 4.2. Princípio Ativo: especificado acima
- 4.3. Registro na ANVISA: sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: recomendada incorporação

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. A extensão do câncer e sua disseminação no momento do diagnóstico determinam seu estágio, que é essencial para orientar as opções de tratamento e o prognóstico. A maioria (81%) dos cânceres de mama é invasiva ou infiltrante. Destes, o tipo histopatológico invasivo mais comum é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), observado em mais de 90% dos casos e o segundo mais comum é o carcinoma lobular infiltrante (CLI), observado em 5% a 10% dos casos. Na prática clínica, para a definição do tratamento do câncer de mama além dos critérios clínico-patológicos, utiliza-se principalmente o status dos receptores hormonais (RE e RP) e a avaliação do status do HER-2. As opções terapêuticas do câncer de mama incluem uma combinação de abordagens locais, como a cirurgia do tumor primário; avaliação do acometimento axilar e radioterapia; e o tratamento medicamentoso sistêmico, incluindo a quimioterapia e hormonioterapia. O

tratamento sistêmico pode ser prévio à cirurgia do tumor primário (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). O uso de biomarcadores preditivos (HER-2 e RH) está bem estabelecido para auxiliar na escolha do tratamento.

O estudo de fase II, MONARCH 1, foi projetado para avaliar a atividade de agente único e o perfil de eventos adversos (EA) de abemaciclibe, um inibidor seletivo de CDK4 e CDK6, em mulheres com câncer de mama metastático de receptor de hormônio positivo (HR+), HER2-. Neste estudo, de braço único aberto, mulheres com HR+/HER2- que progrediram durante ou após terapia endócrina anterior e tiveram 1 ou 2 regimes de quimioterapia no cenário metastático foram elegíveis. Abemaciclibe 200 mg foi administrado por via oral em esquema contínuo a cada 12 horas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Na análise final de 12 meses, o objetivo primário da taxa de resposta objetiva confirmada foi de 19,7% (95% CI, 13,3-27,5; 15% não excluídos); a taxa de benefício clínico foi de 42,4%, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 6,0 meses e mediana de sobrevida global foi de 17,7 meses. (2)

O estudo nextMONARCH, aberto, controlado, randomizado, de Fase 2, avaliou abemaciclibe sozinho ou em combinação com tamoxifeno em mulheres com HR + refratário ao sistema endócrino, HER2- MBC previamente tratadas com quimioterapia, demonstrando que a adição de tamoxifeno ao abemaciclibe ofereceu maior benefício de sobrevida global do que a monoterapia. Este estudo também confirmou a atividade de agente único de abemaciclibe em mulheres fortemente pré-tratadas com HR + refratário endócrino, HER2-MBC, bem como os resultados primários de sobrevida livre de progressão de doença relatada anteriormente, sem novos sinais de segurança observados. A sobrevida global (SG) mediana foi de 24,2 meses no braço A + T, 20,8 meses no A-150 e 17,0 meses no A-200 (A + T versus A-200: HR 0,62; IC 95% [0,40, 0,97], P = 0,03 e A-150 versus A-200: HR 0,96; IC 95% [0,64, 1,44], P = 0,83). (4, 5)

No monarchE, um estudo aberto, randomizado, de fase 3, pacientes adultos (com idade ≥ 18 anos) que tinham câncer de mama precoce positivo para receptor hormonal, HER2 negativo, **linfonodo positivo e alto risco de recorrência com um status de desempenho do Grupo de Oncologia de 0 ou 1** foi recrutado em 603 locais, incluindo hospitais e centros acadêmicos e comunitários em 38 países. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber terapia endócrina padrão de escolha do médico para até 10 anos com ou sem abemaciclib 150 mg por via oral duas vezes ao dia durante 2 anos (período de tratamento). Todas as terapias foram administradas de forma aberta, sem mascaramento. **A doença de alto risco foi definida como quatro ou mais linfonodos axilares positivos, ou entre um e três linfonodos axilares positivos e doença de grau 3 ou tamanho do tumor de 5 cm ou maior (coorte 1)**. Um grupo menor de pacientes foi inscrito com entre um e três linfonodos axilares positivos e Ki-67 de pelo menos 20% como uma característica de risco adicional (coorte 2). 5.637 pacientes foram randomizados (5.601 [99,4%] eram mulheres e 36 [0,6%] eram homens). 2.808 foram designados para receber abemaciclib mais terapia endócrina e 2.829 foram designados para receber apenas terapia endócrina. Em um acompanhamento médio de 42 meses (IQR 37-47), a sobrevida mediana livre de doença invasiva não foi alcançada em nenhum dos

grupos e o benefício de sobrevida livre de doença invasiva relatado anteriormente foi sustentado: HR 0,664 (IC 95% 0,578-0,762, p nominal<0,0001). Aos 4 anos, a diferença absoluta na sobrevida livre de doença invasiva entre os grupos foi de 6,4% (85,8% [IC 95% 84,2-87,3] no grupo de abemaciclib mais terapia endócrina vs 79,4% [77,5-81,1] no grupo de terapia endócrina isolada). 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, IC 95% 0,748-1,153;p=0,50). (6)

O relatório da CONITEC de 2021 realizou a avaliação de incorporação do abemaciclib, palbociclib e succinato de ribociclib para o tratamento de mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático, com HR+ e HER2- considerando o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Reuniu as seguintes evidências em relação ao abemaciclib nestes pacientes: a revisão sistemática identificou 4.762 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 4.564 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 155 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra e 43 estudos foram incluídos na análise final. Os 43 artigos eram provenientes de 13 de estudos e representavam ECR, fase II ou III, e incluíram uma população total inicial de 5.812 participantes do sexo feminino. Os estudos apresentaram avaliação dos seguintes medicamentos: abemaciclib, anastrozol, capecitabina, exemestano, fulvestranto, letrozol, loperamida, palbociclib, ribociclib e tamoxifeno. **A sobrevida livre de progressão em pacientes em pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento:** abemaciclib associado ao fulvestranto possui uma diferença média superior de 7,100 (IC 95%: 4,097 – 10,103) meses quando comparado ao abemaciclib associado ao fulvestranto; palbociclib associado ao fulvestranto possui uma diferença média superior de 5,400 (IC 95%: 3,880 – 6,920) meses quando comparado ao abemaciclib associado ao fulvestranto; abemaciclib associado a fulvestranto vs. palbociclib associado a fulvestranto, não foram observadas diferenças entre os grupos (diferença média = 1,70 (IC 95%: -1,666 – 5,066)). **A taxa de resposta objetiva em pacientes pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento:** abemaciclib associado fulvestranto possui um RR maior (RR: 2,181; IC95%: 1,576 – 3,017) de apresentar resposta objetiva comparado ao fulvestranto. A taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclib associado fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,095; IC95%: 1,005 – 1,192) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado fulvestranto; abemaciclib associado fulvestranto possui um RR menor (RR: 0,610; IC95%: 0,430 – 0,867) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado palbociclib associado ao fulvestranto; fulvestranto possui um RR menor (RR: 0,558; IC95%: 0,397 – 0,784) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado palbociclib associado ao fulvestranto.

. A sobrevida livre de progressão em pacientes em pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclib associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 11,530 (IC 95%: 2,713 – 20,347) meses quando comparado ao abemaciclib associado ao fulvestranto; abemaciclib associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 8,27 (IC 95%: 2,810 – 13,730) meses quando ao

anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 17,41 (IC 95%: 12,908 – 21,912) meses quando comparado ao fulvestranto; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 9,71 (IC 95%: 4,011 – 15,409) meses quando comparado ribociclibe associado ao fulvestranto; anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 9,14 (IC 95%: 5,029 – 13,251) meses quando comparado ao fulvestranto. A taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes pós-menopausa e em primeira ou segunda linha: abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um RR maior (RR: 1,308; IC95%: 1,090 – 1,569) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; Abemaciclibe associado a fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,114; IC95%: 1,003 – 1,238) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,322; IC95%: 1,098 – 1,592) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; Fulvestranto possui um RR menor (RR: 0,851; IC95%: 0,748 – 0,968) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao ribociclibe associado ao fulvestranto.

Os dados da revisão sistemática da CONITEC, realizada por meio da demanda interna, demonstrou 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. Assim, os membros da Conitec presentes na 103ª reunião ordinária, no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram 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- , de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 674/2021. (7)

Tumores avançados são definidos como AJCC: • Estádio III – Hortobagyi et al: • Tamanho tumoral > 5cm • Envolvimento de parede torácica e/ou pele (T4) • Doença linfonodal avançada (N2 ou N3) • Carcinoma inflamatório

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento de sobrevida global, aumento de sobrevida livre de progressão de doença.

5.3. Parecer

(x) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Os estudos demonstram que a medicação pleiteada em tela promove aumento de sobrevida livre de progressão de doença, em pacientes com câncer de mama **avançado ou metastático e perfil RH + e HER negativo**. A CONITEC na 103ª reunião ordinária, no dia 10

de novembro de 2021, deliberaram 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-**, de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 674/2021.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?
() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Brasil, Ministerio da Saúde, agosto 2022. DDT carcinoma de mama.
2. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, Wildiers H, Hudis CA, O'Shaughnessy J, Zamora E, Yardley DA, Frenzel M, Koustenis A, Baselga J. 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 Sep 1;23(17):5218-5224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754. Epub 2017 May 22. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2018 Nov 1;24(21):5485.
3. Martin M, Garcia-Saenz JA, Manso L, Llombart A, Cassinello A, Atienza M, Ringeisen F, Ciruelos E. Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor for the treatment of metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2020 Nov;16(33):2763-2778.
4. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, Chen SC, Petrakova K, Manikhas A, Jerusalem G, Hegg R, Huober J, Zhang W, Chen Y, Martin M. nextMONARCH Phase 2 randomized clinical trial: overall survival analysis of abemaciclib monotherapy or in combination with tamoxifen in patients with endocrine-refractory HR⁺, HER2⁻ metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Aug;195(1):55-64.
5. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, Chen SC, Petrakova K, Manikhas A, Jerusalem G, Hegg R, Huober J, Chapman SC, Lu Y, Hardebeck MC, Bear MM, Johnston EL, Martin M. nextMONARCH: Abemaciclib Monotherapy or Combined With Tamoxifen for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021 Jun;21(3):181-190.e2.
6. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, Huang CS, Huober J, Jaliffe GG, Cicin I, Tolaney SM, Goetz MP, Rugo HS, Senkus E, Testa L, Del Mastro L, Shimizu C, Wei R, Shahir A, Munoz M, San Antonio B, André V, Harbeck N, Martin M; monarchE Committee Members. 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.* 2023 Jan;24(1):77-90.
7. Brasil, Ministério da Saude, 2021. Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR⁺ e HER2⁻
8. Perrone, F., De Laurentiis, M., De Placido, S., Orditura, M., Cinieri, S., Riccardi, F., ... & Gallo, C. (2018). The HOBEO-2 multicenter randomized phase III trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole+ zoledronic acid. *Annals of Oncology*, 29, viii704.

9. Bradley, R., Braybrooke, J., Gray, R., Hills, R. K., Liu, Z., Pan, H., ... & Swain, S. M. (2022). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology*, 23(3), 382-392.

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP