

NOTA TÉCNICA Nº 2027/2022- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº 5014734-10.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **05/09/2022**
- 1.5. Data da Resposta: **12/09/2022**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/07/1976 – 46 anos
- 2.2 Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neoplasia Maligna da Mama – CID10 C50-9, mastectomia bilateral, com metástase óssea.

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento
- **Succinato de Ribociclibe 200mg**
- 4.2. Princípio Ativo: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1006811570031
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: mastectomia total ou parcial, podendo ser associada a quimioterapia e/ou radioterapia. No SUS, a alternativa seria de hormonioterapia com drogas como o fulvestranto ou quimioterapias como a gencitabina e vinorelbine. Na saúde suplementar, também existiriam as alternativas de palbociclibe e abemaciclibe
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Custo da tecnologia
 - 4.7.1. Denominação genérica: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE
 - 4.7.2. Laboratório: NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A
 - 4.7.3. Marca comercial: KISQALI
 - 4.7.3. Apresentação: 200 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE X 63
 - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 19.898,67
 - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 26.485,79
- 4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 600 mg VO/ dia por 3 semanas a cada 4 semanas

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência setembro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: 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 ciclina (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, em dezembro de 2021.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O câncer de mama pode ser caracterizado para seu perfil molecular de acordo com receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e de acordo com o receptor para o fator de crescimento epidérmico (HER2). As terapias propostas são individualizadas de acordo com a positividade para cada receptor. No caso da paciente em questão, não foi apresentada documentação caracterizando qual seria essa expressão de receptores tumorais.

Pacientes com câncer de mama, sem expressão de receptores hormonais, com receptores HER2 e estadiamento IV foram estudados em 3 grandes publicações MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7 que demonstraram benefício clínico de adicionar o ribociclibe ao tratamento hormonal. O fato de caracterizarmos o câncer de mama em estágio IV significa presença de doença à distância da lesão da mama, chamada, doença metastática. Neste contexto, não discutimos cura e sim “ganho de sobrevida” e “ganho de qualidade de vida”.

No entanto, deve-se atentar que os ensaios clínicos que geraram as publicações acima mencionadas possuíam como desfecho primário o “tempo livre de progressão de doença”, sendo “ganho de sobrevida global” um desfecho secundário. Essa distinção é relevante porque o desenho estatístico de uma publicação é voltado para aquele que foi selecionado com o desfecho primário, sendo assim, temos maior incerteza ao interpretar desfechos secundários e, por isso, maior cautela. Portanto, a despeito de achados positivos para “tempo livre de progressão de doença”, devemos interpretar estes achados com cuidado. A literatura deve sugerir terapias que simbolizam “ganho de sobrevida” ou “ganho de qualidade de vida” e as publicações mencionadas não permitem afirmação categórica em nenhuma das duas categorias de desfecho.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O tratamento de uma neoplasia tem como o objetivo primário prover a cura. Quando a cura não é possível, objetiva-se que haja o maior tempo de sobrevida global, ou seja, o tempo total de vida da pessoa que recebeu determinado medicamento consiga ser maior do que o tempo daqueles que não o receberam. Almeja-se ainda que haja associadamente um ganho na qualidade de vida, e não somente um maior tempo de vida. Sincronicamente, como neoplasias costumam provocar diversos sintomas que prejudicam a vida da pessoa, o cuidado ainda envolverá o controle das manifestações da doença e dos tratamentos instituídos, ou seja, o estabelecimento de cuidados paliativos.

Quando não há possibilidade de cura ou de ganho da sobrevida global, os tratamentos instituídos farão, então, parte de um cuidado paliativo daquela pessoa com neoplasia. Infelizmente, isso ainda é uma conversa e uma realidade difícil com a qual médicos e pacientes têm que lidar.

Quando se desenvolve um ensaio clínico, as estimativas estatísticas prévias à sua realização e os cálculos que se seguem a partir dos dados coletados são determinados de acordo com o chamado "desfecho primário". Isso significa que um determinado ensaio clínico é programado para de fato descobrir o impacto de um tratamento sobre o desfecho primário. Aquilo que se observa nos desfechos secundários não possui necessariamente o mesmo grau de certeza estatística.

Nesse sentido, nas últimas décadas, foi frequente que os ensaios clínicos envolvendo medicamentos anti-neoplásicos passaram a utilizar um desfecho primário denominado "tempo livre de progressão de doença". Simultaneamente, o desfecho "ganho de sobrevida global" passou a ser um desfecho secundário dos estudos e, frequentemente, pouco discutido nas publicações. Com isso, novos anti-neoplásicos conseguiram gerar publicações com resultados "positivos", indicando que eles promoveriam maior tempo livre da doença neoplásica.

A progressão da doença neoplásica é definida de acordo com o tipo de neoplasia e a publicação. Por exemplo, uma neoplasia sólida pode ser considerada como sem progressão enquanto o seu crescimento não ultrapassar uma determinada porcentagem em relação ao tempo inicial. Portanto, o tempo livre da progressão da doença representa o tempo que se passou até que aquela determinada neoplasia tenha alcançado um valor arbitrariamente definido por médicos/pesquisadores.

A ideia de que um anti-neoplásico possa aumentar o tempo até que haja progressão da doença neoplásica permite a elaboração de uma estratégia de propaganda interessante, tanto voltada para médicos, como para pacientes.

Contudo, sabe-se que o "tempo livre de progressão da doença" não se correlaciona com o "ganho de sobrevida", tanto que frequentemente os resultados das publicações demonstram uma discordância entre esses resultados, e foi justamente isso que motivou

a retirada do "ganho de sobrevida" como o desfecho primário. Sendo assim, surge o questionamento de médicos, pesquisadores e até mesmo da CONITEC quando avalia novos quimioterápicos: qual seria o real benefício de se obter um aumento do "tempo livre de progressão da doença" se não há "ganho de sobrevida"?

Não é possível afirmar que o medicamento é associado com ganho de qualidade de vida ou mesmo ganho de sobrevida, dois desfechos muito relevantes quando se discute o tratamento de pacientes com estadiamento oncológico avançado.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) **Desfavorável**

5.4. Conclusão Justificada:

Ausência de evidência clínica que permita identificar superioridade da estratégia para desfechos considerados relevantes ao cenário clínico.

Ressalta-se ainda 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.

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. 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. Epub 2018 May 24. PMID: 29804902.
2. Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, Du F, Zhao J. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Oct 1;3(10):e2020312. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20312. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2020 Nov 2;3(11):e2030492. PMID: 33048129; PMCID: PMC8094425.
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravartty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826360.
4. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliogy M, Germa C, O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. doi:

- 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1842. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov;30(11):1842. PMID: 29718092.
5. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama – 2018 – Ministério da Saúde – acessada em 23 de junho de 2021 - http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf
 6. Mohyuddin GR, Goodman AM, Knopf K. Perils of Ignoring Overall Survival in Interpreting the Myeloma Literature. J Clin Oncol. 2022 Jan 1;40(1):105-106. doi: 10.1200/JCO.21.01580. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652953.
 7. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html
 8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014.
 9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014

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